

nowe szczepionki, jak też doskonalsze metody diagnostyki laboratoryjnej, z uwzględnieniem możliwości monitoringu dużych liczb zwierząt przy możliwie małych kosztach. Niezbędne jest również stosowanie skutecznych strategii eliminowania znajdujących się w różnych ekosystemach i środowiskach rezerwuarów bakterii antybiotykoopornych i uwolnionych z komórek bakteryjnych plazmidów, z uwzględnieniem przeciwdziałania ich transferów do antybiotykowrażliwych bakterii.

## Piśmiennictwo

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Organisation for Animal Health (OIE)/World Health Organization (WHO): Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management options. 15–18 March, Oslo, Norway. WHO, Geneva, 2004. Available at: [web.oie.int/download/WHO-CDS-CPE-ZFK-2004.8.pdf](http://web.oie.int/download/WHO-CDS-CPE-ZFK-2004.8.pdf).
2. World Organisation for Animal Health (OIE): Resolution No. XXVIII: list of antimicrobials of veterinary importance. W: *Final Report: OIE 75<sup>th</sup> General Session*, 20–25 May, Paris, France, 2007, 148. Available at: [www.oie.int/fileadmin/Home/eng/About\\_us/docs/pdf/A\\_RF\\_2007\\_webpub.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/About_us/docs/pdf/A_RF_2007_webpub.pdf).

3. Vaarten J.: Clinical impact of antimicrobial resistance in animals. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2012, **31**, 221–230.
4. Truszczyński M., Posylniak A., Pejsak Z.: Mechanizmy powstawania oporności bakterii na działanie antybiotyków i środków dezynfekujących. *Med. Weter.* 2012 (w druku).
5. Webber M.A., Piddock L.J.V.: The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, **51**, 9–11.

Prof. dr hab. Marian Truszczyński, Państwowy Instytut Weterynaryjny – PIB, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: [mtrusczy@piwet.pulawy.pl](mailto:mtrusczy@piwet.pulawy.pl)

### Why the use of antibiotic growth promoters in animal feeds was banned?

Przeniosło-Siwczyńska M., Kwiatek K.,  
Department of Hygiene of Animal Feedingstuffs,  
National Veterinary Research Institute, Puławy

Over the last four decades there has been concern over the problem of antibiotic resistance in human pathogens, leading to widespread debate about this issue. Much of the concern has been directed against the use of antibiotics in animals, with particular focus on antibiotic growth promoters (AGPs). Antibacterial agents were given to animals to promote growth, increase feed efficacy and decrease waste production. The antibiotics used for these purposes were commonly called feed savers, antimicrobial growth promoters or performance enhancers. Problems attributed to the use of antibiotics in animals include those of antibiotic resistance and antibiotic residues. The first ban on farm use of antibiotic growth promoters was enacted in 1986 in Sweden. In 1999 the European Commission recommended phasing out antimicrobial growth promoters that were medically important and suspended authorisation of bacitracin, spiramycin, tylosin and virginiamycin. Remaining AGPs were banned since the 1<sup>st</sup> January 2006 according to the Feed Additive Regulation 1831/2003/EC. The consequences of the ban and some measures to compensate the negative effects of the ban were discussed in this article.

**Keywords:** antibiotic resistance, antibiotic residues, medically important antibiotics.

Nowoczesne intensywne metody hodowli i związane z tym duże zagęszczenie zwierząt powodują, że zapotrzebowanie na leki weterynaryjne, w tym antybiotyki, jest duże. Wydaje się, że wielkostadna produkcja zwierząt jest prawie niemożliwa bez stosowania antybiotyków. Substancje te już od czasu ich odkrycia znalazły szerokie zastosowanie w medycynie człowieka i weterynaryjnej, zarówno w celach leczniczych, jak i profilaktycznych, a także w celu ochrony zdrowia

## Dlaczego zakazano stosowania w żywieniu zwierząt antybiotykowych stymulatorów wzrostu?

Monika Przeniosło-Siwczyńska, Krzysztof Kwiatek

z Zakładu Higieny Pasz Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

konsumentów poprzez ograniczanie rozprzestrzeniania się patogenów zoonotycznych, takich jak: *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* czy *Enterococcus*, które mogą zanieczyszczać zarówno środowisko, jak i produkty żywnościowe pochodzenia zwierzęcego. Możliwość zastosowania antybiotyków w hodowli zwierząt przypisuje się wiele korzystnych efektów poprzez wpływ na zdrowie zwierząt i właściwości stymulujące wzrost zwierząt, co daje wiele korzyści zarówno produkcyjnych, jak i zdrowotnych. Jednocześnie niewłaściwe stosowanie oraz nadużywanie substancji przeciwbakteryjnych w hodowli i rolnictwie, ale również w medycynie ludzi i weterynaryjnej przyczyniło się do pojawienia oraz rozprzestrzenienia na bardzo szeroką skalę antybiotykkoopornych drobnoustrojów dysponujących coraz sprawniejszymi mechanizmami oporności.

Era chemioterapii jest jednym z najbardziej spektakularnych okresów nie tylko w rozwoju medycyny, biologii i farmacji jako nauk, ale przede wszystkim w walce o zdrowie i życie człowieka oraz zwierząt. Odkrycie leków przeciwbakteryjnych stanowiło prawdziwy przełom w leczeniu zakażeń i jest uważane za najważniejsze osiągnięcie medycyny w XX wieku. Odkrycie w 1929 r. penicyliny przez Aleksandra Fleminga było momentem przełomowym w leczeniu chorób o etiologii bakteryjnej u ludzi i zwierząt. Znaczenie odkrycia penicyliny i jej praktycznego zastosowania doceniono, przyznając Aleksandrowi Flemingowi

wraz z H.W. Florey'em i E.B. Chainem nagrodę Nobla w 1945 r. Skuteczność penicyliny w leczeniu ropiejących ran Fleming opisał w 1932 r., natomiast jej przydatność została potwierdzona na frontach II wojny światowej. Początki stosowania antybiotyków u zwierząt sięgają końcowego okresu wojny, kiedy penicylina w formie liofilizatu do rozpuszczania w płynie fizjologicznym stała się dostępną dla lekarzy weterynarii do leczenia *mastitis* u krów (1, 2). Bardzo szybko odkryto również inne niż terapeutyczne działanie antybiotyków. Pod koniec lat 40. XX wieku stwierdzono, że antybiotyki podawane zwierzętom z paszą mogą mieć efekt stymulujący na zwierzęta wyrażony zwiększeniem przyrostów dziennych i lepszym wykorzystaniem paszy. Odkryto to przypadkowo w 1946 r. prowadząc badania nad streptomycyną, gdy zaobserwowano, że dodatek antybiotyku do paszy dla kurcząt zwiększa u nich przyrosty masy ciała. Wkrótce po tym w 1949 r. odkryto podobne działanie chlorotetracykliny (ówcześnie nazwanej aureomycyną) na podstawie obserwacji zwiększonych przyrostów masy kurcząt po podaniu odpadów pofermentacyjnych. Stwierdzono, że efekt takiego działania nie jest wynikiem działania witaminy B<sub>12</sub> (jak początkowo sądzono), ale właśnie małych ilości chlorotetracykliny. Zostało to później potwierdzone w dalszych badaniach z udziałem świń i bydła (1, 3), wkrótce potem antybiotyki zostały szeroko wprowadzone do praktyki żywieniowej.

## Antybiotykowe stymulatory wzrostu i mechanizm ich działania

Pierwszym antybiotykiem zastosowanym szerzej w praktyce żywieniowej była penicylina. Następnie odkryto związki silniej działające, szczególnie chlorotetracyklinę i oksytetracyklinę, która w Polsce znalazła szerokie zastosowanie obok cynk-bacetracyny i flawofosfolipolu (3). Ponadto do najczęściej używanych w Polsce i krajach Wspólnoty Europejskiej antybiotyków paszowych należały: awoparcyna, monenzyna, flawofosfolipol, salinomycyna, spiramycyna, tylozyna, wirginiamycyna i bacytracyna (4). Wprowadzenie antybiotyków jako profilaktycznych dodatków paszowych stanowiło próbę zabezpieczenia zwierząt gospodarskich przed zaburzeniami równowagi mikrobiologicznej w przewodzie pokarmowym, po dodaniu ich do paszy okazały się przydatne do kontrolowania stanu równowagi mikrobiologicznej jelit. Bakteriobójcze właściwości antybiotyków względem bakterii Gram-dodatnich pozwoliły na eliminację przewlekłych zakażeń jelitowych, dając wzrost efektywności produkcji zwierzęcej. Kolejne badania potwierdzały, że obecność antybiotyku w paszy polepsza wzrost zwierząt, a także stopień wykorzystania paszy. Z tego powodu dodatki te zyskały nazwę antybiotykowych stymulatorów wzrostu (ASW). Antybiotyki zyskały tak dużą popularność w produkcji zwierzęcej, ponieważ ich dodatek do paszy powodował wzrost przyrostu masy ciała przy zmniejszeniu dawek pokarmowych, polepszał stopień wykorzystania paszy poprzez lepsze wchłanianie składników pokarmowych w kosmkach jelitowych, a jednocześnie stanowił profilaktykę chorób powodujących największe straty podczas hodowli. Rola antybiotyków paszowych sprowadzała się przede wszystkim do regulacji mikroflory w obrębie przewodu pokarmowego zwierząt poprzez ograniczenie rozwoju niekorzystnych dla zwierzęcia mikroorganizmów i ich produktów. Stwierdzano wyższe przyrosty masy ciała (4–28%), lepsze wykorzystanie paszy (0,8–7,6%), mniejszą emisję metanu i amoniaku, lepsze wykorzystanie fosforu, mniejszą zachorowalność (3, 5, 6). W tabeli 1 przedstawiono wybrane antybiotyki, które były stosowane w żywieniu zwierząt jako stymulatory wzrostu.

### Zjawisko lekooporności

„Złota era” antybiotyków przypadała na lata 60. i 70. ubiegłego wieku, jednak wkrótce ich szerokie i nadmierne stosowanie, często nieuzasadnione, a także nieodpowiednie dawkowanie oraz stosowanie w celach pozaterapeutycznych stało się

przyczyną wielu nieoczekiwanych problemów. Najpoważniejszym z nich okazało się zjawisko lekooporności i stale rosnąca liczba drobnoustrojów opornych na wiele antybiotyków. Istnieją dwie główne przyczyny powstawania i szerzenia się antybiotykooporności, do której przyczynia się człowiek, a mianowicie niewłaściwe i nadmierne stosowanie antybiotyków w medycynie oraz produkcji zwierzęcej. Powszechność występowania antybiotyków w środowisku, stosowanie ich w weterynarii, produkcji zwierzęcej i innych działach rolnictwa oraz stale wzrastające ich zużycie przez ludzi spowodowało narastanie oporności bakterii, co stworzyło duże zagrożenie dla skuteczności tych leków w terapii chorób zakaźnych. Problem antybiotykooporności powiązanej ze stosowaniem antybiotyków w hodowli zwierząt został po raz pierwszy opisany w 1969 r. w tzw. raporcie Swanna i od tego czasu rozpoczął się w Europie proces rozdziału na antybiotyki paszowe i lecznicze. Raport ten zawierał propozycje ograniczenia i uporządkowania stosowania antybiotyków jako dodatków paszowych, zalecał ograniczenie ich stosowania w hodowli zwierząt i zwracał m. in. uwagę na konieczność wydzielenia tzw. antybiotyków paszowych, czyli takich, które mogły być traktowane bardziej liberalnie od tych, które miały być zarezerwowane wyłącznie do celów leczniczych i dostępne tylko z przepisu lekarza weterynarii. Rekomendacje te doprowadziły do wycofania ze stosowania jako antybiotykowych stymulatorów wzrostu takich antybiotyków, jak penicylina, streptomycyna i tetracyklina w wielu krajach europejskich, co miało miejsce w latach 1972–1974. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań oraz ukazało się wiele prac opisujących możliwy wpływ stosowania antybiotykowych stymulatorów wzrostu na powstawanie zjawiska lekooporności. Istnieje wiele danych literaturowych, które wskazują na występowanie zależności między stosowaniem antybiotykowych stymulatorów

wzrostu, a powstawaniem mechanizmów oporności u bakterii (7, 8, 9, 10, 11). Niektóre zostały dokładnie poznane i opisane, jak rozprzestrzenienie się oporności na antybiotyki z grupy glikopeptydów, w tym na wankomycynę, ważny lek stosowany u ludzi w leczeniu zakażeń wywołanych enterokokami oraz antybiotyki ostatniej szansy w leczeniu zakażeń wywołanych przez oporne na metycylinę szczepy *Staphylococcus aureus* (methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA). Stwierdzono, że w wyniku nadmiernego stosowania wankomycyny w medycynie oraz awoparcyny (analog wankomycyny) stosowanej jako dodatek do pasz doszło do powstania enterokoków opornych na wankomycynę (9, 11, 12, 13, 14). Związki pomiędzy stosowaniem antybiotykowych stymulatorów wzrostu a pojawieniem się oporności u *Enterococcus* spp. i innych bakterii Gram-dodatnich zostały opisane dla awoparcyny (14), awilamycyny (15, 16, 17) oraz makrolidów, bacytracyny i streptogramin (12, 17). Opisało również występowanie enterokoków opornych na awilamycynę, które wykazywały zmniejszoną wrażliwość na ewerninomycynę, a także występowanie oporności na erytromycynę i chinuprystynę-dalfoprystynę u enterokoków izolowanych od zwierząt żywionych paszą z dodatkiem tylozyny i wirginiamycyny (7, 16). Wycofanie antybiotykowych stymulatorów wzrostu spowodowało spadek częstości występowania genów oporności u bakterii indykatorowych, *Escherichia coli* i *Enterococcus* spp. Równocześnie jednak wzrosło zużycie antybiotyków w celu leczenia zwierząt gospodarskich, co stworzyło zagrożenie dla zdrowia ludzi w odniesieniu do wzrostu oporności *Salmonella*, *Campylobacter* i zoonotycznych szczepów *Escherichia coli* wyrażone wzrostem częstości występowania *S. Typhimurium* opornych na tetracykliny i sulfonamidy oraz opornych na tetracykliny i fluorochinolony izolatów *Campylobacter* pochodzących od ludzi (15).

Tabela 1. Przykłady antybiotyków dodawanych do pasz jako stymulatory wzrostu

Nazwa	Grupa	Rok odkrycia
Awilamycyna	oligosacharydy	1961
Bacytracyna	antybiotyki peptydowe – polipeptydy	1945
Chlorotetracyklina	tetracykliny	1948
Flawofosfolipol	glikolipidy	1965
Monenzyna	antybiotyki jonoforowe	1967
Penicylina	penicyliny	1929
Salinomycyna	antybiotyki jonoforowe	1972
Spiramycyna	makrolidy	1954
Tylozyna	makrolidy	1961
Wirginiamycyna	antybiotyki peptydowe – streptograminy	1955

## Występowanie pozostałości antybiotyków w żywności pochodzenia zwierzęcego

Istotnym efektem stosowania antybiotyków u zwierząt okazało się występowanie ich pozostałości w surowcach i produktach pochodzenia zwierzęcego. Znaczenie pozostałości antybiotyków dla zdrowia konsumentów można rozpatrywać z punktu widzenia ich bezpośredniego oddziaływania w postaci wywołania reakcji alergicznych, wpływu na mikroflorę jelitową oraz generowania oporności drobnoustrojów. Pośrednie zagrożenie dla konsumentów wiąże się natomiast z możliwością niewłaściwej oceny sanitarno-weterynaryjnej żywności pochodzenia zwierzęcego z powodu wpływu pozostałości na wzrost mikroflory, a tym samym wpływu na wyniki badań mikrobiologicznych. U zwierząt antybiotyki są podawane zazwyczaj z paszą lub wodą (świnie, drób) lub z paszą i parenteralnie (bydło). Wszystkie drogi podania mogą skutkować pojawieniem się pozostałości leku w tkankach i narządach zwierząt lub przechodzić do ich produktów – mleka, jaj i miodu. Podawanie doustne antybiotyków u niosek lub dowymieniowo u krów mlecznych może powodować pojawienie się ich pozostałości w jajach lub mleku. Uważa się, że występowanie pozostałości jest wynikiem nieprzestrzegania zasad dobrej praktyki hodowlanej i weterynaryjnej. Najczęściej bowiem stwierdzaną przyczyną występowania antybiotyków w żywności jest nieprzestrzeganie okresów karencji niezbędnych do eliminacji leku z organizmu zwierzęcia, niezgodne ze wskazaniem dawkowanie leków oraz ich stosowanie u gatunków zwierząt, dla których nie są przeznaczone. Kolejną przyczyną występowania pozostałości antybiotyków jest samowolne, poza kontrolą podawanie ich przez hodowców. Jeszcze innym powodem może być przypadkowe zanieczyszczenie paszy, np. po procesie produkcji pasz leczniczych. W odniesieniu do tego problemu należy mieć jednak

na uwadze, że warunkiem dopuszczenia do żywienia zwierząt antybiotyków stymulatorów wzrostu (ich rejestracji) była przede wszystkim odpowiednia wielkość cząsteczek – uniemożliwiająca ich wchłanianie z przewodu pokarmowego i przechodzenie do produktów zwierzęcych. Zatem nie można wykluczyć, że doniesienia o obecności antybiotyków stymulatorów wzrostu w produktach zwierzęcych nie dotyczą bezpośrednio antybiotyków stymulatorów wzrostu, ale mogą wskazywać na ślady antybiotyków terapeutycznych użytych wcześniej w leczeniu zwierząt (18, 19).

## Antybiotyki oraz ich wpływ na środowisko

Nadmierne używanie antybiotyków może prowadzić również do przedostawania się ich do środowiska w ilościach większych od przewidzianych. Zagrożenia dla zdrowia człowieka wynikające ze skażenia środowiska lekami są stosunkowo najmniej poznane, lecz nie można zakładać, że nie istnieją. Prowadzone obserwacje i badania wskazują, że substancje lecznicze występują w środowisku naturalnym, a ich ilość z roku na rok wzrasta. Leki stwierdza się zarówno w wodzie, jak i w glebie, na obszarach o różnej gęstości zaludnienia, w państwach o różnym poziomie rozwoju przemysłowego i różnej kulturze rolnej. Tezy dotyczące wysokiego zużycia chemioterapeutyków w weterynarii, szczególnie w postaci antybiotyków stymulatorów wzrostu, transferu leków do środowiska glebowego za pośrednictwem zanieczyszczonych nawozów organicznych (obornik, gnojowica), wprowadzania leków bezpośrednio do środowiska (leczenie ryb, zwalczanie ektopasożytów) stanowiły podstawę do założenia, że to weterynaria jest głównym źródłem substancji leczniczych dostających się do środowiska. Przeprowadzone dzięki postępowi w analizie leków w glebie, wodzie i ściekach wskazały, że w środowisku dominują substancje lecznicze stosowane głównie u ludzi (20).

## Wprowadzenie zakazu stosowania antybiotyków stymulatorów wzrostu

Z powodu narastania zjawiska lekooporności bakterii i obaw, że stosowanie antybiotyków w charakterze dodatków paszowych w dłuższym okresie może przyczynić się do narastania problemu lekooporności bakterii, poszczególne kraje UE stopniowo zaczęły odstępować od stosowania antybiotyków stymulatorów wzrostu. Szwecja była pierwszym krajem, który wprowadził zakaz stosowania antybiotyków stymulatorów wzrostu (1986 r.) W 1995 r. została zakazana w Danii i Norwegii awoparcyna z powodu doniesień dotyczących powstawania oporności na wankomycynę wśród szczepów *Enterococcus*. W tym samym roku Norwegia wycofała się ostatecznie ze stosowania wszystkich antybiotyków stymulatorów wzrostu. Wkrótce podobnie postąpiła Dania, która w latach 1998–1999 stopniowo wycofywała antybiotykowe stymulatory wzrostu ze stosowania, w pierwszej kolejności zakazując używania wirginiamycyny z powodu ryzyka nabywania przez bakterie z rodzaju *Enterococcus* oporności na inne streptograminy. Za krajami skandynawskimi wkrótce podążyła cała UE, która wprowadziła zakaz stosowania antybiotyków używanych w lecznictwie jako dodatków do pasz. Początkowo w 1997 r. wprowadziła zakaz stosowania awoparcyny (21), a następnie w 1999 r. cynk-bacytracyny, spiramycyny, tylozyny i wirginiamycyny (22). Podjęte działania o charakterze zapobiegawczym miały przede wszystkim na celu ochronę zdrowia publicznego poprzez wprowadzenie zakazu stosowania u zwierząt antybiotyków, które należały do grup antybiotyków stosowanych w medycynie ludzi, a tym samym zmniejszenie ryzyka szerzenia się zjawiska antybiooporności. W 2003 r. Unia Europejska przyjęła rozporządzenie nr 1831/2003 dotyczące dodatków paszowych, które dopełniało proces wycofywania antybiotyków stymulatorów wzrostu (23). Zgodnie z tym rozporządzeniem

Tabela 2. Antybiotykowe stymulatory wzrostu wycofane ze stosowania w Unii Europejskiej

Nazwa	Rok wycofania	Grupa (wraz z analogiem)	Gatunki, dla których był przeznaczony antybiotykowy stymulator wzrostu
Awoparcyna	1997	glikopeptydy (wankomycyna)	drób, świnie, bydło, krowy mleczne, cielęta, owce i kozy
Bacytracyna	1999	polipeptydy (bacytracyna)	drób, cielęta, jagnięta i koźleta, świnie
Spiramycyna	1999	makrolidy (erytromycyna, spiramycyna)	drób, cielęta, jagnięta i koźleta, świnie
Tylozyna	1999	makrolidy (erytromycyna)	świnie, cielęta, bydło, drób
Wirginiamycyna	1999	streptograminy (chinuprystyna/dalfoprystyna)	drób, świnie, cielęta
Awilamycyna	2006	oligosacharydy (ewerninomycyna)	świnie, drób
Flawofosfolipol	2006	glikolipidy	drób, bydło, świnie, króliki
Monenzyna	2006	antybiotyki jonoforowe	bydło
Salinomycyna	2006	antybiotyki jonoforowe	świnie

pozostałe antybiotyki, które mogły być stosowane jako stymulatory wzrostu, a mianowicie: awilamycyna (świnie, drób), sól sodowa monenzyny (bydło), flawofosfolipol (drób, świnie, bydło, króliki) i sól sodowa salinomycyny (świnie) zostały wycofane z dniem 1 stycznia 2006 r. W tabeli 2 przedstawiono wybrane antybiotyki stosowane jako stymulatory wzrostu wraz z ich analogami, datę ich wycofania oraz gatunki zwierząt, dla których były przeznaczone.

W przeciwieństwie do UE w innych krajach stosowanie antybiotykowych stymulatorów wzrostu jest nadal w różnym stopniu dozwolone, np. w USA czy w Australii (tab. 3). Z danych tej tabeli wynika, że w USA dopuszczonych jest wiele antybiotyków, które można stosować jako antybiotykowe stymulatory wzrostu. W tym obszarze dotyczy to penicyliny, linkosamidów, makrolidów, w tym erytromycyny i tetracyklin u świń, a w przypadku bydła i drobiu należy wymienić flawofosfolipol, wirginiamicynę i monenzynę. W Australii w dalszym ciągu dopuszczone i powszechnie stosowane są następujące antybiotyki: flawofosfolipol, makrolidy – kitasamycyna i tylozyna oraz wirginiamicyna (24).

Również w innych krajach, takich jak Chiny i Rosja, stosowane są u zwierząt antybiotyki w charakterze stymulatorów wzrostu. W Chinach jako dodatki paszowe wykorzystywane są antybiotyki niezarejestrowane w lecznictwie, np. monenzyna, salinomycyna, bacytracyna, kolistyna, kitasamycyna i wirginiamicyna. Natomiast w Rosji jako antybiotykowe stymulatory wzrostu stosuje się bacytracynę, flawomycinę i wirginiamicynę (25).

### Konsekwencje wycofania antybiotykowych stymulatorów wzrostu

Stosowanie antybiotyków jako dodatków do pasz u zwierząt gospodarskich przyczyniało się w istotnym stopniu do poprawy efektów ekonomicznych chowu zwierząt. W wielu badaniach wykazano, że ich stosowanie wpływa na poprawę średnich przyrostów masy ciała i skrócenie czasu tuczu. Ich korzystne efekty związane były z przeciwdziałaniem wywołanym przez warunkowo chorobotwórcze bakterie jelitowe niezłym przewodem pokarmowego. Wprowadzenie zakazu stosowania antybiotykowych stymulatorów wzrostu było wyrazem przeciwdziałania zagrożeniom związanym głównie z szerzeniem się zjawiska antybiooporności. Jednak, biorąc pod uwagę cechy niektórych antybiotykowych stymulatorów wzrostu, tj. brak odpowiedników w lekach, nieprzechodzenie do produktów zwierzęcych oraz brak naukowo udowodnionych i potwierdzonych danych o nabywaniu pod ich wpływem oporności bakterii, decyzja UE o wycofaniu

Tabela 3. Antybiotyki zarejestrowane jako stymulatory wzrostu w Australii, UE i USA

Grupa	Antybiotyk	Australia	UE	USA
Glikopeptydy	awoparcyna	wycofana	wycofana	–*
Makrolidy	erytromycyna	–	wycofane	świnie
	kitasamycyna	świnie	–	–
	oleandomycyna	bydło	–	–
	spiramycyna	–	–	–
	tylozyna	świnie	–	świnie, bydło
Polipeptydy	bacytracyna	drób	wycofana	świnie, drób, bydło
Streptograminy	wirginiamicyna	świnie, drób	wycofana	świnie, drób, bydło
Antybiotyki jonoforowe	monenzyna	bydło	wycofane	bydło
	salinomycyna	świnie, bydło	–	–
Antybiotyki β-laktamowe	penicyliny	–	wycofane	świnie
Tetracykliny	tetracyklina	–	wycofana	świnie, drób, bydło
Inne	flawofosfolipol	świnie, drób, bydło	wycofany	świnie, drób, bydło

\* Antybiotyk niezarejestrowany jako stymulator wzrostu

Źródło: Joint Expert Technical Advisory Committee on Antibiotic Resistance, 1998

antybiotykowych stymulatorów wzrostu musiała mieć też inne uzasadnienie. Niewątpliwie było to wyjście naprzeciw wymaganiom coraz liczniejszej grupy konsumentów, którzy odrzucają stosowanie antybiotykowych stymulatorów wzrostu lub innych substancji stymulujących w procesie żywienia zwierząt. W końcu wprowadzenie zakazu ma także konsekwencje w ograniczeniu importu produktów zwierzęcych z krajów, w których stosowanie antybiotykowych stymulatorów wzrostu jest dozwolone, co wpływa korzystnie na zwiększenie konkurencyjności wieprzowiny lub mięsa drobiowego z krajów UE (6). Decyzja o wprowadzeniu zakazu stosowania antybiotykowych stymulatorów wzrostu miała również konsekwencje w postaci wzrostu zużycia antybiotyków stosowanych w celach leczniczych. W niektórych krajach odnotowano wyraźny wzrost zużycia antybiotyków stosowanych w celach terapeutycznych, takich jak: makrolidy, tetracykliny, antybiotyki β-laktamowe i aminoglikozydy (26). Antybiotyki te mają szerokie zastosowanie w medycynie człowieka, co stanowi duże zagrożenie dla zdrowia człowieka w odniesieniu do wzrostu oporności bakterii, takich jak: *Salmonella*, *Campylobacter* i zoonotycznych szczepów *E. coli*. Ponadto decyzja o wycofaniu antybiotykowych stymulatorów wzrostu wymusiła również poszukiwanie dodatków, które mogłyby stanowić alternatywę dla antybiotykowych stymulatorów wzrostu i dzięki zawartym w nich składnikom i substancjom czynnym stymulować do wydajniejszej produkcji. Do takich dodatków można zaliczyć: probiotyki, prebiotyki, enzymy, oligosacharydy oraz kwasy organiczne i zioła. Należy jednak podkreślić, że obecnie nie dysponujemy preparatami, które mogłyby w pełni zastąpić antybiotykowe stymulatory wzrostu. Do środków zastępujących

w znacznym stopniu antybiotykowe stymulatory wzrostu należy skuteczna bioasekuracja, kwarantanna przed włączeniem nowych obsad oraz szczepienia profilaktyczne, a dopiero potem różne dodatki paszowe, których skuteczności nie można zagwarantować w każdych warunkach. Do dodatków o dużej skuteczności należą zakwaszacze, jednak w trudniejszych przypadkach skuteczniejsze są pasze lecznicze (27). Zastępowanie antybiotykowych stymulatorów wzrostu w chowie zwierząt należy traktować więc kompleksowo, obejmując zagadnienia optymalizacji warunków żywienia, rozsądne wykorzystanie dodatków paszowych, poprawę organizacji produkcji, zapewnienie dobrostanu zwierząt oraz odpowiednią profilaktykę weterynaryjną i właściwy, specjalistyczny nadzór weterynaryjny.

### Piśmiennictwo

- Gustafson R.H., Bowen R.E.: Antibiotic use in animal agriculture. *J Appl Microbiol* 1997, **83**, 531-541.
- Różańska H.: Rozprawa doktorska: Wpływ pozostałości antybiotyków na wyniki badań mikrobiologicznych. Puławy 1999 r.
- Ruszczyk Z.: Żywnienie zwierząt i paszoznawstwo. PWRiL, Warszawa 1983.
- Grela E.R., Lipiec A., Pisarski R.: Dodatki paszowe. Żywnienie zwierząt i paszoznawstwo. Praca pod redakcją Doroty Jamroz i Andrzeja Potkańskiego. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2001.
- Grela E.R., Semenik V.: Konsekwencje wycofania antybiotykowych stymulatorów wzrostu z żywienia zwierząt. *Med. Weter.* 2006, **62**, 502-507.
- Koreleski J., Świątkiewicz S.: Zakaz stosowania antybiotyków paszowych – co dalej? *Pasze Przemysłowe* 2006, **2/3**, 22-29.
- Van den Bogaard A.E., Stobberingh E.E.: Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents* 2000, **14**, 327-335.
- Wegener H.C.: Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Curr Opin Microbiol* 2003, **6**, 439-445.
- Bates J., Jordens J.Z., Griffiths D.T.: Farm animals as a putative reservoir for vancomycin resistant enterococcal infection in man. *J Antimicrob Chemother.* 1994, **34**, 507-516.
- Teuber M.: Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 2001, **4**, 493-499.

11. Linton A.H., Hinton M.H., Al Chalaby Z.A.M.: Monitoring for antibiotic resistance in enterococci consequent upon feeding growth promoters active against gram-positive bacteria. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1985, **8**, 62-70.
12. Robredo B., Singh K.V., Baquero F., Murray B.E., Torres C.: Vancomycin-resistant enterococci isolated from animals and food. *Int. J. Food Microbiol.* 2000, **54**, 197-204.
13. Wegener H.C., Madsen M., Nielsen P., Aarestrup F.M.: Isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from food. *Int. J. Food Microbiol.* 1997, **35**, 57-66.
14. Bager F., Madsen M., Christensen J., Aarestrup F.M.: Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and in pig farms. *Prev. Vet. Med.* 1997, **31**, 95-112.
15. Delsol A.A., Randall L., Cooles S., Woodward M.J., Sunderland J., Roe J.M.: Effect of the growth promoter avilamycin on emergence and persistence of antimicrobial resistance in enteric bacteria in the pig. *J. Appl. Microbiol.* 2005, **98**, 564-571.
16. Aarestrup F.M.: Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for treatment of human diseases, everninomycin, and resistance to an antibiotic used for growth promotion in an animals, avilamycin. *Microbial*

*Drug Resistance – Mechanisms Epidemiology and Disease* 1998, **4**, 137-141.

17. Aarestrup F.M., Kruse H., Tast E., Hammerum A.M., Jensen L.B.: Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers and pigs in Denmark, Finland and Norway. *Microbial Drug Resistance* 2000, **6**, 63-70.
18. Różańska H.: Pozostałości antybiotyków w żywności w aspekcie ich niewłaściwego stosowania u zwierząt. W: *Farmacja weterynaryjna w Polsce – racjonalne stosowanie antybiotyków – nauka i praktyka*. Puławy 2012 r.
19. Posyński A.: Antybiotyki w żywności – występowanie i kontrola pozostałości. W: *Farmacja weterynaryjna w Polsce – racjonalne stosowanie antybiotyków – nauka i praktyka*. Puławy 2012 r.
20. Karlik W.: Racjonalna terapia weterynaryjna czy ochrona środowiska? Dobrze leczyć czy chronić środowisko? W: *Farmacja weterynaryjna w Polsce – racjonalne stosowanie antybiotyków – nauka i praktyka*. Puławy 2012 r.
21. Dyrektywa Komisji (WE) 97/6 z dnia 30 stycznia 1997 r. zmieniająca dyrektywę Rady 70/524/EWG dotyczącą dodatków paszowych.
22. Rozporządzenie Rady (WE) 2821/98 z dnia 17 grudnia 1998 r. zmieniające, w odniesieniu do dofnięcia zezwolenia

dla niektórych antybiotyków, dyrektywę 70/524/EWG dotyczącą dodatków paszowych.

23. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 1831/2003 z dnia 22 września 2003 r. w sprawie dodatków stosowanych w żywieniu zwierząt.
24. *The use of antibiotics in food-producing animals: antibiotic resistant bacteria in animals and humans. Report of the Joint Expert Technical Advisory Committee on Antibiotic Resistance*, 1999.
25. Barton M.D.: Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. *Nutrition Research Reviews* 2000, **13**, 279-299.
26. DANMAP: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Danish Institute for Food and Veterinary Research, 2004.
27. Pejsak Z., Trusczyński M.: Konsekwencje zakazu stosowania antybiotykowych stymulatorów wzrostu u świń. *Życie Wet.* 2006, **81**, 236-239.

Dr Monika Przeniosło-Siwczyńska, Zakład Higieny Pasz, Państwowy Instytut Weterynaryjny, al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

## Achievements and prospects of molecular biology in veterinary and medicine

Gliński Z., Kostro K., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The purpose of this article was to review prospects of molecular biology methods in veterinary and medicine. The studying of biochemical and biophysical aspects of structure and function of genes and other sub-cellular entities, provided new insight into their role in health and disease. Molecular biology in XXI century has been involved in research and practice of medicine, biology, pharmacology, agriculture, food technology and military service. Understanding the structure and function of human genome enables improve diagnostic approach, develop of new, highly targeted therapeutics and vaccines and construct new bio-weapons. Unique DNA sequences provide high levels of specificity for the diagnostic purposes and identification of viruses, microbes and parasites species and strains. The polymerase chain reaction (PCR) and related methods are particularly important for identification pathogenic organisms. Molecular genetics with chemistry is used in the search for new drugs and improvement of already existing chemotherapeutics. Veterinary technologies based on modern biotechnology offer enormous potential for the production of vaccines, other medicinal products and help monitor diseases.

**Keywords:** genome, genetic markers, biological weapons, molecular biology methods.

Biologia molekularna, która zajmuje się podstawami działania organizmów żywych na poziomie subkomórkowym od połowy XX w. i na początku XXI w. zdominowała nauki biologiczne (1). Jej osiągnięcia na polu nauk stosowanych, zwłaszcza genetyki, wielu działów biologii, medycyny

## Osiągnięcia i perspektywy biologii molekularnej w weterynarii i medycynie

Zdzisław Gliński, Krzysztof Kostro

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

i weterynarii są ogromne i nadal prowadzą do odkrywania nowych praw i zależności obowiązujących w świecie organizmów żywych (2). Należy tylko wspomnieć, że dzięki biologii molekularnej udało się między innymi określić genom człowieka i wielu gatunków zwierząt oraz roślin, usprawnić diagnostykę i poznać patogenę chorób tła genetycznego, zdiagnozować pierwotne i wtórne zespoły upośledzonej odporności, stworzyć racjonalne podstawy immunologii i immunoterapii chorób nowotworowych oraz immunologii transplantacyjnej (3, 4). Podstawy genomiki i proteomiki zostały utworzone dzięki badaniom na poziomie subkomórkowym i komórkowym z wykorzystaniem nowych, subtelných technik biologii molekularnej (techniki klonowania, reakcja łańcuchowa polimerazy – PCR, najrozmaitszych odmian elektroforezy żelowej, blotting DNA (Southern, Western, Northern). Poznanie procesów replikacji, transkrypcji i translacji umożliwiło ich praktyczne wykorzystanie w naukach biologicznych, takich jak bioinformatyka, biomedycyna, enzymologia molekularna, ewolucjonizm (5, 6, 7) i biotechnologia (8).

Omawiając w zarysie osiągnięcia i perspektywy biologii molekularnej w weterynarii i medycynie ograniczamy się

wyłącznie do kilku problemów o znaczeniu kluczowym dla tych dziedzin nauki, a mianowicie do: określenia genomu człowieka, poszukiwanie markerów genetycznych odpowiedzialnych za podatność na zakażenia, konstruowanie nowych patogenów w celu ich ewentualnego wykorzystania jako broni biologicznej i technik biologii molekularnej w rozpoznawaniu chorób.

Biologia molekularna często na skutek nazewnictwa specyficznego dla tej dziedziny wiedzy, skomplikowanych technik badawczych, silnemu powiązaniu z wieloma naukami szczegółowymi, zwłaszcza z biologią i biochemią, wydaje się nauką „tajemną” dla specjalistów z innych dziedzin wiedzy. Przedstawiony artykuł może w pewnym stopniu przybliżyć lekarzom weterynarii wybrane osiągnięcia i perspektywy, jakie rysują się przed biologią molekularną, będącą najbardziej dynamicznie rozwijającą się dziedziną wiedzy w XXI w.

### Genom człowieka

Projekt gnomiczny zakładał dokonanie szczegółowych analiz sekwencji nukleotydów oraz zdefiniowanie występujących w nich informacji genetycznych (9). Badania nad określeniem genomu człowieka trwały