



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину**



Тијана Владић

**УПРАВЉАЊЕ АНТИБИОТИЦИМА НА
ФАРМАМА ЖИВИНЕ**

Дипломски рад

Нови Сад, 2026.



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину**



**Кандидат:
Тијана Владић**

**Ментор:
проф. др Зорана
Ковачевић**

**УПРАВЉАЊЕ АНТИБИОТИЦИМА НА
ФАРМАМА ЖИВИНЕ**

Дипломски рад

Нови Сад, 2026.

**КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ
ДИПЛОМСКОГ РАДА**

Др Зорана Ковачевић, ванредни професор- Ментор

за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Драгица Стојановић, редовни професор-Председник комисије

за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Вук Врачар, ванредни професор – III члан

*за ужу научну област Ветеринарска микробиологија и заразне болести
животиња*

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

УПРАВЉАЊЕ АНТИБИОТИЦИМА НА ФАРМАМА ЖИВИНЕ

КРАТАК САДРЖАЈ

Живинарство представља једну од најзначајнијих грана сточарства, али интезивна производња и честа примена антибиотика доводи до озбиљних ризика по здравље животиња, безбедност хране и јавно здравље. Овај рад бави се проблематиком управљања антибиотикама у живинарској производњи, са посебним освртом на рационалну употребу антимикуробних лекова и спречавање развоја антимикуробне резистенције (АМР).

АМР је глобални здравствени изазов који настаје као последица природних механизма адаптације микроорганизама, али се значајно убрзава нерационалном употребом антибиотика. У ветеринарској медицини, посебно у живинарству, антибиотици се користе у терапијске, профилактичке и метафилактичке сврхе, што доприноси селекцији резистентних бактерија. *Escherichia coli* се издваја као важан индикатор резистенције, јер може представљати резервоар гена који се преносе на друге бактерије, укључујући и оне значајне за људе. Присуство резистентних бактерија у ланцу исхране указује на директну повезаност између живинарске производње и јавног здравља.

Концепт управљања антибиотикама представља системски приступ који има за циљ очување ефикасности постојећих лекова. Заснива се на принципима одговорности, смањења употребе, замене, унапређења примене и континуиране евалуације. Кључну улогу у овом процесу имају ветеринари и фармери, кроз примену превентивних мера, дијагностике, антибиограма и едукације.

У живинарској производњи антибиотици се користе из различитих разлога, укључујући лечење болести, превенцију инфекција и унапређења производних перформанси. Међутим, њихова прекомерна и неправилна употреба доводе до развоја резистенције, контаминације животне средине и присуства резидуа у храни животињског порекла. Због тога су успостављене бројне регулативе и

смернице на националном и међународном нивоу, које имају за циљ контролу и рационализацију употребе антибиотика.

Као одрживе алтернативе антибиотцима све више се истражују вакцинација, пробиотици, пребиотици, синбиотици, фитобиотици и органске киселине, као и унапређење биосигурносних мера на фармама. Ове стратегије доприносе смањењу појаве болести и потребе за антибиотцима, уз очување продуктивности и здравља животиња.

Праћење употребе антибиотика представља кључни корак у борби против АМР, јер омогућава анализу трендова, идентификацију ризика и процену ефикасности мера управљања. Национални и европски програми мониторинга имају важну улогу у прикупљању података и креирању политика заснованих на доказима.

Кључне речи: живинарство, антибиотици, антимикробна резистенција, јавно здравље, безбедност хране, управљање антибиотцима, биосигурност, алтернативе антибиотцима

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP ON POULTRY FARMS

SUMMARY

Poultry production represents one of the most significant sectors of livestock farming due to its high efficiency, rapid turnover, and essential role in supplying animal protein. However, intensive production systems and the frequent use of antibiotics pose considerable risks to animal health, food safety, and public health. This paper examines the issue of antimicrobial stewardship in poultry production, with particular emphasis on the rational use of antimicrobial agents and the prevention of antimicrobial resistance (AMR).

AMR is a complex and growing global challenge that arises from natural microbial adaptation processes but is significantly accelerated by the inappropriate and excessive use of antibiotics. In veterinary medicine, particularly in poultry production, antibiotics are widely applied for therapeutic, prophylactic and metaphylactic purposes, which contributes to the selection and dissemination of resistant bacterial strains. *Escherichia coli* is commonly used as an indicator organism for monitoring resistance, as it can act as a reservoir of resistance genes that may be horizontally transferred to other bacteria, including those of importance in human medicine. The occurrence of resistant bacteria within the food chain highlights the direct link between animal production and public health.

Antimicrobial stewardship is defined as a structured and evidence-based approach aimed at optimizing the use of antimicrobial agents in order to preserve their efficacy and ensure optimal therapeutic outcomes. This concept is based on key principles, including responsibility, reduction, replacement, refinement and continuous evaluation. The successful implementation of stewardship programs relies on the active involvement of veterinarians and farmers, through the application of preventive measures, accurate diagnostics, antimicrobial susceptibility testing and continuous education.

In poultry production, antibiotics are used for multiple purposes, including disease treatment, prevention of infections and improvement of production performance. Nevertheless, their excessive and inappropriate use contributes to the emergence and spread of antimicrobial resistance, environmental contamination and the presence of drug residues in food of animal origin. Consequently, various regulatory frameworks and guidelines have been established at national and international levels to promote prudent and responsible use of antibiotics.

In response to this challenges, increasing attention is being directed toward alternative strategies, such as vaccination, probiotics, prebiotics, synbiotics, phytobiotics and organic acids, as well as the implementation of enhanced biosecurity measures. These approaches aim to reduce the incidence of infectious diseases and the reliance on antibiotics, while maintaining animal health and production efficiency.

Monitoring of antimicrobial use represents a fundamental component in addressing AMR, as it enables the assessment of usage patterns, identification of risk factors, and evaluation of the effectiveness of implemented measures. National and European surveillance programs play a crucial role in data collection and support the development of evidence-based policies for sustainable antimicrobial use.

Keywords: poultry production, antimicrobial agents, antimicrobial resistance, public health, food safety, antimicrobial stewardship, biosecurity, alternative strategies.

САДРЖАЈ

1.0. УВОД.....	1
2.0. АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНЦИЈА.....	3
2.1. Појам антимикробне резистенције	3
2.2. Антимикробна резистенција у ветеринарској медицини	5
2.3. <i>Escherichia coli</i> као индикатор резистенције	7
2.4. Утицај АМР на јавно здравље и безбедност хране	8
3.0. УПРАВЉАЊЕ АНТИБИОТИЦИМА.....	9
3.1. Појам и развој концепта управљања антибиотикима	9
3.2. Основни принципи управљања антибиотикима („5R“).	13
3.3. Улоге ветеринара и фармера у програмима управљања	15
4.0. УПОТРЕБА АНТИБИОТИКА У ЖИВИНАРСТВУ	17
4.1. Разлози примене антибиотика у живинарској производњи	17
4.2. Најчешће коришћене групе антибиотика код живине	20
4.3. Ризици прекомерне и нерационалне употребе	21
4.4. Законска регулатива и смернице за употребу антибиотика	23
5.0. АЛТЕРНАТИВЕ АНТИБИОТИЦИМА У ЖИВИНАРСТВУ	26
5.1. Вакцинација као мера превенције бактеријских инфекција.....	26
5.2. Пробиотици, пребиотици и синбиотици	28
5.3. Фитобиотици и органске киселине	31
5.4. Унапређење биосигурносних мера као алтернатива терапији	33
6.0. ПРАЋЕЊЕ ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА У ЖИВИНАРСТВУ	35
6.1. Значај праћења употребе антибиотика	35
6.2. Национални и европски програми мониторинга	36
7.0. ЗАКЉУЧАК	37
8.0. ЛИТЕРАТУРА	38

1.0. УВОД

Живинарска производња представља једну од најбрже растућих и економски најзначајнијих грана сточарства на глобалном нивоу. Захваљујући високој ефикасности производње, кратком производном циклусу и повољном односу цене и квалитета, живинско месо и јаја имају кључну улогу у обезбеђивању протеина животињског порекла у исхрани становништва. Са порастом светске популације и потражње за храном, интензивирање живинарске производње постаје неизбежно, што истовремено доноси и бројне изазове у погледу здравља животиња и одживости производње.

У таквим условима, антибиотици имају значајну улогу у ветеринарској медицини, јер омогућавају ефикасно лечење бактеријских инфекција, смањење морталитета и одржавање продуктивности. Поред терапијске примене, антибиотици се често користе и у профилактчке и метафилактичке сврхе, нарочито у системима интензивног узгоја где је ризик од ширења заразних болести повећан. Међутим, оваква пракса, уколико није адекватно контролисана, може довести до прекомерне и нерационалне употребе антибиотика.

Нерационална и несврсисходна употреба антибиотика, која обухвата примену без јасне дијагнозе, неправилно дозирање, употребу антибиотика широког спектра без потребе и превентивну примену код здравих животиња, представља један од главних узрока настанка и развоја антимикробне резистенције (АМР). Ова појава доводи до смањења ефикасности постојећих лекова, отежаног лечења инфекција и повећаних економских губитака у производњи.

АМР се данас сматра једним од највећих глобалних изазова за јавно здравље. Способност микроорганизама да развију отпорност на антимикробне лекове угрожава ефикасност терапије, повећава ризик од ширења инфекција и доводи у питање безбедност савремених медицинских процедура. Посебан

проблем представља чињеница да се резистентне бактерије и гени резистенције могу преносити између животиња, људи и животне средине.

У том контексту, живинарска производња има значајну улогу у оквиру концепта “Једно здравље”, који наглашава међусобну повезаност здравља људи, животиња и животне средине. Присуство резидуа антибиотика и резистентних бактерија у производима животињског порекла, представља потенцијални ризик за потрошаче и безбедност хране. Због тога је од суштинског значаја унапређење пракси у живинарству, рационална употреба антибиотика и примена превентивних мера, како би се обезбедила одржива производња и заштита јавног здравља у чему једну од кључних улога има управљање антибиотцима (енг. *antimicrobial stewardship*).

2.0. АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНЦИЈА

2.1. Појам и механизми настанка антимикробне резистенције

Антимикробна резистенција (АМР) представља један од највећих глобалних здравствених и економских изазова савременог друштва. Према подацима из 2019. године АМР је директно проузроковала 1,27 милиона смртних случајева људи у свету, док је индиректно била повезана са скоро 5 милиона смртних исхода [1]. Пројекције показују да би, уколико се не предузму системске и координисане мере, тај број до 2050. године могао достићи чак 10 милиона, што АМР сврстава међу водеће претње за јавно здравље у наредним деценијама [2]. Иако је АМР забележена код вируса, паразита, гљивица и бактерија [3], антибиотска резистенција се издваја као озбиљан глобални проблем.

Поред здравствених последица, отпорност бактерија на антибиотике утиче и на социо-економску стабилност, јер доводи до повећања трошкова лечења, дужег трајања хоспитализација, смањене продуктивности и значајних губитака у сточарској производњи [4,5]. Већ средином 20. века Александер Флеминг је најавио појаву резистенције на пеницилин. Данас је откривена резистенција на сваки регистровани антибиотик, а брзина настанка те отпорности зависи од различитих фактора, али понајвише о потрошњи антибиотика [6].

Да би опстале у присуству антибактеријског средства, бактерије морају бити способне да ометају неколико критичних фаза неопходних за ефикасно деловање антимикробног лека [7]. Разликујемо две врсте резистенције: урођену (интринзичну), те секундарну или стечену преко мутација у хромозомским генима и преко хоризонталног генског трансфера [8].

Главни механизми резистенције су ефлукс пумпе, смањење пермеабилности, модификација циљног места антибиотика и инактивација антибиотика [9]. Ефлукс пумпе смањују акумулацију лека у ћелији јер се једињења избацују из унутрашње мембране у периплазматски простор или директно у спољашњу средину [10]. Што се тиче модификације циљног места антибиотика, акумулација мутација у ДНК гирази и ДНК топоизомерази IV описана је као главни механизам резистенције на хинолоне, јер ове мутације могу довести до структурних промена ензима, услед чега се хинолони више не могу ефикасно везивати. Иако сви механизми резистенције заслужују пажњу, инактивација антибиотика је описана као један од главних глобалних проблема. Бактерије могу производити ензиме који модификују или разграђују хемијску структуру антимикробних лекова, што доводи до њихове неефикасности. Многи комерцијално доступни антимикробни лекови припадају класи бета-лактамских; због њиховог брзог ширења, бета-лактамазе су постале најзначајнији ензими одговорни за инактивацију антибиотика [11]. Неке бактерије, углавном из породице *Enterobacteriaceae*, као и *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*, лакше развијају резистенцију на одређене категорије антибиотика него друге бактерије, попут *Clostridium* spp., и *Streptococcus* spp. [12]. Према стандардним дефиницијама, мултирезистентне (енг. *Multidrug-Resistant*, MDR) бактерије су дефинисане као оне са стеченом неосетљивошћу на најмање један лек у три или више антимикробних категорија. Екстензивно резистентне (енг. *Extensively drug-Resistant*, XDR) бактерије су дефинисане као оне које су неосетљиве на најмање један лек у свим осим у две или мање антимикробних категорија. Сојеви који су неосетљиви на све лекове у свим антимикробним категоријама класификују се као панрезистентне (енг. *Pandrug-Resistant*, PDR) бактерије. Стечена резистенција код бактерија најчешће укључује механизме попут модификације циљног места лека, инактивације лека и његовог избацивања из ћелије (ефлукс). Насупрот томе, урођена (интринзична) резистенција углавном потиче од ограничавања уласка лека у ћелију, његове инактивације и ефлукса [12].

2.2. Антимикробна резистенција у ветеринарској медицини

Употреба антибиотика у пољопривреди започела је применом синтетских сулфонамида, посебно леком Prontosil [13]. Тиме је започела пракса прилагођавања антибиотика намењених људима за употребу код стоке, нарочито примена пеницилина за здравствену заштиту крава и очување производње млека током Другог светског рата. Ово је подстакло сарадњу између фармацеутских компанија и произвођача сточне хране ради масовне примене лекова у целим стадима и јатима како би се сузбиле болести у тим популацијама [14]. Како се показало да је употреба антибиотика веома успешна, појавила се и нетерапијска примена антибиотика као профитабилна пракса [15,16]. Такве примене укључивале су повећање телесне масе животиња како би се задовољила растућа потражња за месом. Нове примене антибиотика брзо су се прошириле из Америке у Европу 1950-их година, тако да је већ тад постало очигледно да долази до прекомерне употребе антибиотика, што је изазвало забринутост у вези са развојем АМР [17,18].

Данас се многи антибиотици примењују како код појединачних животиња, тако и код целих стада или јата, ради лечења бактеријских инфекција као што су респираторне болести или цревне инфекције. Антибиотици се често примењују и профилактички код здравих животиња ради спречавања болести у условима велике густине популације [19]. Поред тога, користе се и у метафилактичкој примени, што значи да се антибиотици дају читавој групи животиња када се код неколико јединки појаве знаци инфекције, како би се спречило ширење болести [20].

Приближно 50% антибиотика произведених на глобалном нивоу користи се у сточарству [21]. Тетрациклини су антимикробни лекови који се најчешће примењују, а предвиђа се да ће њихова употреба порасти за 9% до 2030. године. На основу тренутних трендова, процењује се да ће укупна глобална употреба антимикробних средстава порасти за 8% до 2030. године [22]. Према томе, АМР у сточарској производњи, посебно у живинарству, препозната је као један од кључних изазова за ветеринарску медицину, јавно здравље и безбедност хране у Европској унији и свету [23,24].

Живинарска производња, као једна од најдинамичнијих грана сточарства, препозната је као сектор са високим нивоом употребе антибиотика, често без претходног тестирања осетљивости изолата. На фармама бројлера највише се користе флуорохинолони (енрофлоксацин), чији је хумани еквивалент ципрофлоксацин, антибиотик од критичне важности намењен за терапију компликованих уринарних инфекција код људи [23]. Оваква пракса носи висок ризик за развој и ширење мултирезистентних сојева, а поготово *Esherichia coli* која представља један од најбољих индикатора за праћење настанка, одржавања и преношења резистенције. Овакви бактеријски сојеви су потенцијални резервоари гена резистенције који се хоризонталним трансфером могу пренети у геном бактерија значајних за хуману популацију [25,26].

У Републици Србији је до сада мониторинг АМР био ограничен, а тек од 2025. године почиње систематски национални надзор у складу са европским директивама [27, 28]. У првој години програм је обухватио товне свиње и говеда, док ће живина бити предмет националног мониторинга од 2026. године. Овај временски оквир оставља простор за припрему, а предложени пројекат има улогу да обезбеди неопходне податке и методолошке основе које ће бити интегрисане у национални систем надзора.

2.3. *Escherichia coli* као индикатор резистенције

Тренутна пракса на фармама бројлера у Републици Србији карактерише се честом и неселективном употребом антибиотика, често без антибиограма и тестирања осетљивости, што доводи до развоја и ширења мултирезистентних сојева *E. coli*. Посебно је забрињавајућа употреба флуорохинолона (нпр. енрофлоксацина), који су у хуманој медицини еквивалент ципрофлоксацину, антибиотику од критичне важности [23]. Иако истраживања указују на глобални значај *E. coli* као резервоара и преносиоца гена резистенције [27, 28], систематизовани подаци за живинарску производњу у Републици Србији још увек нису доступни.

2.4. Утицај антимикробне резистенције на јавно здравље и безбедност хране

У ветеринарској медицини АМР представља посебан изазов јер обухвата не само здравље животиња, већ и безбедност хране и јавно здравље. Светска здравствена организација (СЗО) класификује антибиотике које користе и људи и животиње у категорије према њиховом значају за хуману медицину:

- антибиотици највишег приоритета, критично важни антибиотици (енг. *Highest Priority Critically Important Antimicrobials*, HPCIA)
- критично важни антибиотици (енг. *Critically Important Antibiotics*, CIA)
- веома важни антибиотици (енг. *Highly Important Antibiotics*, HIA)
- важни антибиотици (енг. *Important Antibiotics*, IA)

Антибиотици вишег приоритета су намењени за лечење тешких инфекција код људи, које често имају мало или нимало алтернативних терапија. Због тога, резистенција на ове антибиотике представља озбиљну претњу јавном здрављу [29].

Неправилна и дуготрајна употреба антибиотика, посебно у лечењу хроничних стања, представља један од главних узрока развоја резистенције у хуманој и ветеринарској медицини. Ова повезаност убрзава појаву и ширење резистентних патогена, чиме се смањује ефикасност постојећих антимикробних лекова. Као последице тога, уобичајене инфекције могу постати тешко или немогуће излечиве, рутинске хируршке процедуре могу постати ризичније, а терапијске могућности могу бити значајно ограничене [29]. Због озбиљности овог проблема, СЗО је прогласила антимикробну резистенцију глобалном здравственом ванредном ситуацијом и сврстала је међу десет највећих претњи по глобално здравље, са потенцијалом да узрокује милионе смртних случајева годишње [30].

Резултати систематског прегледа и метаанализе података Танга и сарадника показују да смањење употребе антибиотика код животиња намењених за производњу хране може довести до смањења преваленције резистентних

бактерија до 32% код животиња и до 24% код људи [31]. Ово јасно указује на неопходност мултидисциплинарног приступа, који повезује ветеринарску и хуману медицину у складу с концептом „Једно здравље“ [32].

3.0. УПРАВЉАЊЕ АНТИБИОТИЦИМА

3.1. Појам и развој концепта управљања антибиотицима

Управљање антибиотицима (енг. *antimicrobial stewardship*) представља систематски приступ одговорној употреби антибиотика, чији је циљ очување њихове ефикасности и постизање оптималних терапијских исхода кроз правилан избор лека, дозе, начина примене и трајања терапије [33].

У ветеринарској медицини овај концепт обухвата скуп мера усмерених на оптималну употребу антибиотика, уз смањење ризика од развоја и ширења антимикробне резистенције. Поред рационалне и одговорне употребе антибиотика, овај концепт подразумева и праћење потршње ових лекова, као и праћење АМР. Термин „управљање“ наглашава дугорочну одговорност за очување антибиотика као ограниченог и изузетно важног терапијског ресурса [34].

Концепт управљања антибиотицима заснива се на принципима „5R“: одговорност (енг. *Responsibility*), смањење (енг. *Reduction*), замена (енг. *Replacement*), побољшање (енг. *Refinement*) и преглед (енг. *Review*), који су интегрисани у модел добре праксе управљања (енг. *Good Stewardship Practice 5R*, GSP 5R) [35]. Ови принципи представљају основу одговорне и рационалне употребе антибиотика, са циљем заштите здравља животиња, људи и животне средине, у складу са концептом „Једно здравље“.

Употреба антибиотика у ветеринарској медицини брзо расте, подстакнута наглим порастом глобалне потражње за животињским протеинима намењеним исхрани људи, па се традиционални облици узгоја све више замењују великим интензивним производним системима који рутински користе велике количине антимикробних лекова, често без ветеринарског надзора [36].

Познато је да резистентне бактерије које се појављују код фармских животиња могу представљати значајан ризик не само за саме животиње, већ и за фармере, ветеринаре и њихове породице, раднике у производњи и продаји меса и млека, као и за потрошаче. Данас смо дошли у ситуацију да бактерије које учествују у колонизацији и инфекцији фармских и кућних животиња укључују

организме који могу бити резистентни на све регистроване ветеринарске лекове. Међу њима су бактерије као што су метицилин резистентни *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pseudointermedius*, затим бактерије које производе β -лактамазе широког спектра (енг. *Extended-Spectrum Beta-Lactamases*, ESBL) попут *E. coli*, бактерије које продукују карбапенемазе као што су *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, као и мултирезистентни ентерококи [35].

Развој антимикробних супстанци, као и развој механизма резистенције на исте, део су нормалне биологије бактерија и других микроорганизама. То потврђује и откриће гена резистенције на широк спектар савремених антибиотика у древној ДНК из пермафроста у Берингији, старог 30000 година, као и у пећини Лечугила у Њу Мексику која је била изолована више од 4 000 000 година [37,38]. Све то показује да бактерије имају изузетну способност развоја резистенције на антимикробне лекове, па су изгледи за развој нових лекова на које се резистенција неће развијати веома мали. Због тога је примена ефикасних стратегија антимикробног управљања постала хитна потреба како би се очувала ефикасност постојећих лекова и како би се обезбедило да евентуални нови лекови задрже своју делотворност што је дуже могуће [35].

Европска унија је релативно рано започела контролу употребе антимикробних лекова у производњи хране. Употреба хлорамфеникола у терапијске сврхе код животиња намењених производњи хране, забрањена је у Европској заједници 1994. године због токсиколошких ризика по јавно здравље. Због забринутости да употреба антимикробних лекова може довести до појаве и ширења антимикробне резистенције, ови лекови су постепено повучени из употребе као стимулатори раста у сточној храни у Европи почев од 1972. године, уз потпуну забрану 2006. године [39].

СЗО је 2015. године усвојила Глобални акциони план за борбу против АМР-а, чији је основни циљ обезбеђивање лечења и превенције заразних болести квалитетним, безбедним и ефикасним лековима. План обухвата пет стратешких циљева који су повезани са развојем и применом ефикасних програма за управљање антимикробном резистенцијом:

1. унапређење свести и разумевања антимикробне резистенције путем ефикасне комуникације, едукације и обуке;
2. јачање базе знања и доказа кроз надзор и истраживања;

3. смањење учесталости инфекција кроз ефикасне мере санације, хигијене и превенције инфекција;
4. оптимизација употребе антимикробних лекова у хуманој и ветеринарској медицини;
5. развој економског оквира за одржива улагања који узима у обзир потребе свих земаља, као и повећање улагања у развој нових лекова, дијагностичких алата, вакцина и других интервенција [40].

Ови циљеви се спроводе у сарадњи са Организацијом за храну и пољопривреду Уједињених нација (енг. *Food and Agriculture Organisation*, FAO) и Светском организацијом за здравље животиња (енг. *World Organisation for Animal Health*, WOAH), кроз координисани приступ „Једно здравље” који укључује различите секторе: хуману и ветеринарску медицину, пољопривреду, финансије, животну средину и потрошаче [35].

Европска унија је такође активно сарађивала са СЗО на развоју планова за борбу против антимикробне резистенције који обухватају хуману и ветеринарску медицину, као и пољопривреду. Регионална канцеларија СЗО за Европу, објавила је 2011. године Европски стратешки акциони план за резистенцију на антибиотике, чији је циљ био подстицање координације и развоја националних акционих планова у Европи [41].

На институционалном нивоу, бројне националне и међународне организације развиле су смернице за управљање антибиотицима у ветеринарској медицини. У Уједињеном Краљевству, Савез за одговорну употребу лекова у пољопривреди (енг. *Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance*, RUMA) окупља организације укључене у све фазе ланца производње хране са циљем унапређења безбедности хране, здравља и добробити животиња. Основан 1997. године, овај савез објављује смернице о употреби антимикробних лекова и вакцинацији код живине, свиња, говеда, оваца и риба, као и информације о програмима управљања антибиотицима и контроли болести које спроводе удружења произвођача у сточарском сектору. Европска платформа за одговорну употребу лекова код животиња (енг. *European Platform for the Responsible Use of Medicines in Animals*, EPRUMA) има сличне циљеве и широко међународно чланство. Основана 2005. године, делује на нивоу Европске уније и подстиче координисане и интегрисане активности, укључујући израду оквирних докумената

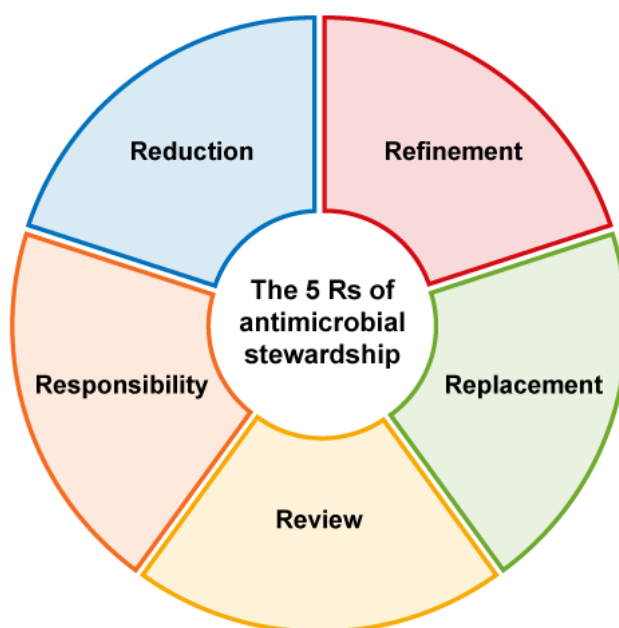
који пружају смернице за одговорну употребу антимикробних средстава код животиња намењених производњи хране [35].

У Европи се Холандија посебно истакла у промовисању управљања антибиотицима и смањењу њихове потрошње. У периоду од 2009. до 2015. године забележен је пад продаје антибиотика од 58,4%, што је повезано са јасним смањењем нивоа АМР код бројлера, телади за тов и свиња.

Овај приступ ЕУ је предложила као пример добре праксе за друге државе чланице [42]. Ветеринари који не поштују прописане политике рационалне употребе антибиотика могу бити суочени са раличитим санкцијама, укључујући званична упозорења, примену административних или кривичних мера, као и упућивање ветеринарском дисциплинском одбору, што може довести до суспензије лиценце или изрицања новчаних казни [35].

3.2. Основни принципи управљања антибиотицима („5R“)

Добра пракса управљања антибиотицима представља активан, динамичан и мотивисан приступ примене антимикробних лекова, који је заснован на континуираном унапређењу праксе. Пример добре праксе је модел 5R који се састоји из примене пет основних елемената: одговорност, смањење употребе, замене, унапређење примене и евалуације [35].



Слика 1. 5R модел управљања антибиотицима [43]

1. Одговорност – правилна употреба антибиотика представља заједничку одговорност ветеринара, менаџмента и особља фарме. Ветеринар је одговоран за доношење одлуке о примени антимикробних средстава, док су менаџмент и особље одговорни за правилну негу животиња, спровођење мера превенције и контроле инфекција, поштовање терапијских протокола, правилно складиштење лекова и вођење евиденције о њиховој употреби.
2. Смањење употребе – употребу антимикробних лекова потребно је смањити кад год је то могуће, без угрожавања здравља и добробити животиња. То се постиже применом превентивних мера које смањују учесталост инфективних болести и потребу за антимикробном терапијом, као што су

вакцинација, правилно држање, прецизна исхрана, правовремена дијагностика...

3. Замена – замену антимикробних лекова треба размотрити кад год постоје научни докази који потврђују ефикасност и безбедност алтернативних метода. Међу најчешће предлаганим алтернативама налазе се пробиотици, микроорганизми који се додају у храну, квасци, биљни екстракти и органске киселине.
4. Унапређење примене – подразумева да се, на основу тачне дијагнозе, примени одговарајући антимикробни лек у право време, у одговарајућој дози, правилним путем примене и адекватном трајању терапије. Подаци о терапији се бележе ради анализе употребе и ефикасности, што омогућава унапређење протокола лечења и процену квалитета примене.
5. Евалуација – активности управљања антибиотицима треба редовно евалуирати како би се обезбедило континуирано унапређење и усклађеност са савременим препорукама добре праксе. Ефикасност спроведених мера прати се кроз квантитативну и квалитативну процену употребе антимикробних лекова. Квантитативна процена обухвата количину кориштених антимикробних средстава, док се квалитативна односи на процену њихове правилне и оправдане примене [43].

3.3. Улоге ветеринара и фармера у програмима управљања

Ветеринари имају кључну улогу у смањењу ризика од развоја АМР [44], самим смањењем употребе антибиотика и њиховим адекватним прописивањем које се дефинише као прописивање клинички ефикасног лека у правом тренутку и са одговарајућим режимом дозирања [45]. Међутим, све већи број доказа показује да су ветеринари под утицајем неклиничких фактора приликом прописивања антибиотика. Ови фактори укључују: социодемографске карактеристике (нпр. лично искуство), ставове (нпр. према тестирању осетљивости антибиотика), уверења и перцепције о АМР [46,47].

Сарадња ветеринара са власницима животиња и произвођачима може значајно допринети успоравању настанка и ширења АМР [48]. Овај процес обухвата неколико кључних корака:

1. *Превенција болести*: практична примена превентивних мера у контроли болести обухвата унапређење биосигурносних мера, вакцинацију и оптимизацију исхране [49].
2. *Разумна употреба антибиотика према смерницама*: ветеринари морају да следе смернице за рационалну употребу антибиотика, које укључују пажљив избор антибиотика, исправну дозу, начин примене и трајање терапије [50].
3. *Примена антибиограма*: коришћењем антибиограма, ветеринар може прописати најспецифичнији и најефикаснији антибиотик за одређену инфекцију, уместо примене антибиотика широког спектра, што помаже у смањењу ризика од настанка АМР.
4. *Посвећеност одговорном управљању антибиотицима*: одговорно управљање антибиотицима, подразумева оптимизацију употребе антибиотика како би се постигао најбољи клинички исход уз минимални ризик од настанка АМР [51].
5. *Употреба алтернатива антибиотицима*: постоји све већа потреба за истраживањем и применом алтернативних третмана, попут пробиотика, пребиотика, синбиотика, фитобиотика и др., који могу допринети контроли болести без употребе антибиотика [52, 48, 53].
6. *Едукација и подизање свести*: у глобалном акционом плану СЗО посвећеном борби против АМР се истиче важност едукације свих здравствених радника о овом проблему [54]. Потребно је континуирано образовати фармере, власнике

животиња и ветеринаре о одговорној употреби антибиотика и о опасностима које доноси АМР.

Сви наведени кораци заједно доприносе смањењу употребе антибиотика, побољшању здравља животиња и успоравању развоја АМР, а самим тим и заштити здравља људи и животиња [51].

4.0. УПОТРЕБА АНТИБИОТИКА У ЖИВИНАРСТВУ

4.1. Разлози примене антибиотика у живинарској производњи

Употреба антимикуробних лекова на фармама кока носиља значајно је порасла у последњем периоду, услед повећане потражње за живинским месом и јајима, која је резултат побољшања социјалних и економских услова живота становнишва [55]. У циљу подстицања раста, као и превенције и контроле болести код живине, антибиотици се често примењују на цело јато [56]. Земље које се баве производњом живине дозвољавају употребу антибиотика у сврху превенције заразних болести. Цревне инфекције, као што су колибацилоза, некротични ентеритис и друге болести, лече се применом антибиотика [57]. Врста и интензитет примене антибиотика разликују се од земље до земље у зависности од економског статуса државе, степена развоја, начина узгоја животиња и врсте животиња [58]. У зависности од фазе производње и ризика појаве болести, користе се различите дозе антибиотика и различити начини њихове примене [59].

Међу патогенима резистентним на антимикуробне лекове, *E. coli* и *Salmonella* spp. имају посебан значај због своје двоструке улоге како у ветеринарској, тако и у хуманој медицини [60]. Ове бактерије из породице *Enterobacteriaceae* спадају међу најчешће пријављиване зоонотске патогене који се преносе храном, повезаном са намирницама животињског порекла [61, 62]. Нетифусне *Salmonella* су одговорне за процењених 94 милиона случајева гастроентеритиса и 155 000 смртних исхода годишње широм света, при чему је већина инфекција узрокована храном [63].

Прерада и узгој живине препознати су као кључна жаришта за настанак и ширење сојева *E. coli* и *Salmonella* резистентних на антибиотике [60]. Нагли пораст живинарске производње, која је условљена растућом глобалном потражњом за протеинима животињског порекла – нарочито у земљама са ниским и средњим приходима – праћена је широком употребом антимикуробних лекова у терапијске, профилактичке, а у неким срединама и у сврхе подстицања раста [64-67]. Прекомерна и неадекватна употреба антимикуробних средстава значајно

доприноси селекцији и опстанку резистентних сојева унутар система производње живине [68]. Истраживања из различитих региона показују да фарме живине представљају важне резервоаре сојева *E. coli* и *Salmonella* резистентних на антимикробне лекове [60].

Док многи сојеви *E. coli* нормално настањују цревни тракт живине као комензали, патогени сојеви, заједнички означени као *E. coli* патогени за птице (енг. *Avian pathogenic E. coli*, АРЕС), узрокују екстраинтестиналне инфекције које доводе до значајних производних губитака [69, 70]. *E. coli* патогени за птице повезани су са колибацилозом, сложеним обољењем које се карактерише упалом ваздушних кеса, перикардитисом, перихепатитисом, септикемијом и целулитисом код живине [71]. Ови патогени поседују факторе вируленције који омогућавају колонизацију, инвазију и системско ширење [60].

Род *Salmonella* обухвата бројне сероваре са различитом специфичношћу за домаћина и патогеношћу [60]. Код живине, серовари адаптирани на домаћина, као што су *S. Gallinarum* и *S. Pullorum*, изазивају тифус и бели пролив пилића, доводећи до тешких системских инфекција и високе смртности [63]. Насупрот томе, серовари који нису специфични за домаћина попут *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*, често асимптоматски колонизују цревни тракт, али имају велики зоонотски значај [61, 62]. Разноврсност серовара додатно отежава контролу у производним системима живине [60].

Како потражња за протеинима животињског порекла, попут јаја и меса живине значајно расте, интензивна, комерцијална производња живине се широко примењује [60]. То, заузврат, повећава употребу антимикробних лекова и профилактички и терапијски, јер интензивни узгој носи већи ризик од инфекција [72]. Прекомерна употреба лекова повећава изложеност микроорганизама антибиотицима, што им олакшава развој механизма за избегавање дејства лекова којима су били изложени [73, 74]. Широка употреба антибиотика елиминисе осетљиве микроорганизме, остављајући резистентне у екосистемима [60]. Када су осетљиви микроорганизми елиминисани, преживели резистентни микроорганизми се експоненцијално размножавају што доводи до брзог ширења АМР [75, 76]. Такође, антибиотици могу уклонити и корисне микроорганизме

[77]. Као резултат резистентни микроорганизми опстају и размножавају се, носећи гене резистенције који се могу пренети на друге бактерије [78, 79].

Поред тога, непромишљена употреба антибиотика може довести и до тога да непатогене бактерије попут коменсалне *E. coli* која насељава цревну флору, развију резистенцију и постану резервоар за гене антимикуробне резистенције [7, 80-82]. Како се повећава употреба антибиотика, расте и ризик од АМР, јер јединке заражене резистентним бактеријама често захтевају додатне лекове, што доводи до ширења бактерија отпорних на више лекова [1]. Неправилна употреба антибиотика, укључујући примену лекова широког спектра, субдозирање, лечење вирусних болести антибиотиком, непотребна профилакса, прописивање без лабораторијских налаза, издавање лекова без рецепта или погрешан начин примене доприноси појави АМР [83-85]. Употреба антибиотика друге линије, попут макролида и цефалоспорина друге генерације за акутне, самоограничавајуће инфекције или оне које се могу успешно лечити лековима прве линије, такође доводи до развоја резистенције [86].

Субдозирање (употреба дозе ниже од потребне за потпуно уништавање или инхибицију бактерије) доводи до развоја АМР код преживелих микроорганизма, било због мутација изазваних нижом дозом или због повољног окружења за размножавање резистентних бактерија услед елиминације конкурентских микроорганизма [87].

Антибиотици се широко користе на фармама живине као додаци храни за побољшање искориштења хранљивих материја, побољшања здравља животиња и укупне продуктивности [88, 89]. Међутим, ова пракса је један од главних узрока појаве АМР [90]. Пошто се лекови додају храни у субтерапијским дозама, животиње примају нижу концентрацију лека, што подстиче синтезу гена резистенције у бактеријама, како у храни тако и у организму животиње [91].

4.2. Најчешће коришћене групе антибиотика код живине

Примена антибиотика у пољопривредном сектору веома је распрострањена пракса широм света. Ове антимикуробне сустанце користе се у великим количинама, при чему је њихова употреба у Кини већа него у Сједињеним Америчким Државама и Европској унији. Процењује се да је 2007. године потрошња антибиотика у Кини износила око 210 милиона килограма, од чега је 46,1% употребљено у ветеринарској медицини [92].

Антибиотици који се користе као стимулатори раста представљају лекове који инхибирају или уништавају раст бактерија, а животињама се често дају у субтерапијским дозама у различитим производним условима [93].

Табела 1. Преглед најчешће примењиваних антибиотика у храни живине [97]

Антибиотици	Класе антибиотика	Примена у живинарству
Гентамицин, неомицин	Аминогликозиди	Лечење инфекција
Пеницилин	β -лактами	Лечење инфекција, промотер раста
Линкомицин	Линкозамиди	Лечење инфекција, промотер раста
Еритромицин, тилозин	Макролиди	Лечење инфекција
Бацитрацин	Полипептиди	Раст и конверзија хране
Сарафлоксацин, енрофлоксацин	Хинолони	Лечење инфекција
Хлортетрациклин, окситетрациклин, тетрациклин	Тетрациклини	Лечење инфекција
Монезин, салиномицин, семдурамицин, бамбемицин	Јонофори	Раст и конверзија хране

Међу најчешће кориштеним антибиотикима у храни за живину налазе се пеницилин, линкомицин, еритромицин, гентамицин, бацитрацин, окситетрациклин и тилозин [94, 95]. Њихове концентрације у храни могу варирати од веома малих количина до високих вредности, које могу достићи и 216 mg/L [96].

Процењује се да се око 400 различитих активних супстанци користи за производњу више од 2000 различитих ветеринарских лекова намењених лечењу животиња [97].

4.3. Ризици прекомерне и нерационалне употребе

Антимикробне супстанце које се уносе путем хране за животиње не искориштавају се у потпуности, већ се њихов већи део излучује путем фецеса (стајњака) и урина [98]. Након примене стајњака на пољопривредним површинама, ови антибиотици доспевају у земљиште, где могу изазвати значајне промене у микробиолошкој равнотежи [99].

Примена стајњака који садржи излучене антибиотике сматра се једним од главних извора уноса ових супстанци у животну средину, посебно у пољопривредно земљиште [100]. Антибиотици у таквом окружењу могу остати биолошки активни и представљати ризик за микроорганизме и друге организме, подстичући развој бактеријске резистенције и пренос гена резистенције између различитих бактеријских врста [101].

Негативни ефекти антибиотика у животној средини тешко се детектују, јер се при ниским концентрацијама често не уочавају у лабораторијским условима. Ипак, хронична изложеност, разлике у осетљивости организама и комбиновани ефекти различитих супстанци (адитивни и синергистички ефекти) могу имати значајан утицај [96]. Антибиотици могу доспети у пољопривредно земљиште и путем наводњавања отпадним водама, јер су често присутни у непречишћеним и пречишћеним отпадним водама [97].

Штетни ефекти антибиотика и хормона забележени су и код водених организама; на пример, код калифорнијске пастрмке уочен је смањен развој тестиса, док је код зебрица (*Danio rerio*) забележено смањење величине репродуктивних органа [102].

Антибиотици су детектовани у стајњаку, земљишту и биљним ткивима у различитим концентрацијама. Њихова постојаност и кретање у животној средини зависе од процеса као што су адсорпција, разградња и транспорт кроз земљиште [103]. Иако многи антибиотици имају релативно кратак полуживот, због континуираног доспевања у животну средину понашају се као псеудорезистентни загађивачи [104]. Време разградње у земљишту може варирати од неколико до чак 300 дана (нпр. окситетрациклин), у зависности од особине земљишта [97].

Приликом једног истраживања уочено је да се ниво антимикробних једињења у живинском стајњаку може значајно смањити применом анаеробне

ферментације и компостирања током 40 дана, приликом чега је постигнуто уклањање претходно примењених антибиотика и до 99% [105].

У циљу смањења негативних утицаја на животну средину и здравље људи, неопходно је развијати ефикасне, еколошки прихватљиве и економски исплативе методе за управљање овим проблемом [96].

4.4. Законска регулатива и смернице за употребу антибиотика

Током протеклих неколико година остварен је значајан напредак у унапређењу одговорне употребе антибиотика у ветеринарском сектору кроз многе регулаторне мере. ЕУ предузима мере за постепено укидање рутинске употребе антибиотика у сврху превенције болести, при чему се профилактичка примена ограничава на изузетне случајеве [106].

Уведене су следеће ЕУ регулативе:

1. Регуллатива ЕУ 2019/6 о ветеринарским медицинским производима (Уредба (ЕУ) 2019/4 Европског парламента и Савета Европске уније, 2018) [107]. Ова регулатива о ветеринарским медицинским производима позната као “Нова ветеринарска регулатива,, ступила је на снагу 28. јануара 2019. године, а примењује се у свим државама чланицама ЕУ од 28. јануара 2022. године. Ова регулатива, између осталог, указује на то да ветеринари имају кључну улогу у обезбеђивању одговорне употребе антимикробних средстава. Прописивање треба да се заснива на подацима о резистенцији на антибиотике, епидемиологији и клиничком знању, а количина прописаног лека треба да буде ограничена на количину потребну за лечење животиња. Према члану 105., који се односи на ветеринарске рецепте, рецепти се смеју издавати само након одговарајуће клиничке процене. Члан 107. наводи да се ветеринарски лекови не смеју користити рутински, нити као замена за лошу хигијену, неадекватне услове држања животиња или недостатак бриге, односно као компензација за лоше управљање фармом [106].
2. Регуллатива (ЕУ) 2019/4 о медицираној сточној храни (Уредба (ЕУ) 2019/4 Европског парламента и Савета Европске уније, 2019). Ова регулатива уводи строга правила за издавање рецепата, ограничава трајање терапије и забрањује употребу антибиотика у медицираној храни у профилактичке сврхе, чиме доприноси у борби против антимикробне резистенције. Истовремено, омогућава употребу медициране хране за лечење и контролу болести, као и примену антипаразитака и имунолошких препарата за превенцију уз ветеринарски надзор [108].

3. Акциони план Европске уније за борбу против АМР “Једно здравље,,. Овај план се заснива на идеји да су здравље људи, животиња и животне средине међусобно повезани, посебно када је реч о антимикробној резистенцији и указује да се проблем резистенције не може решити само у једној области него је потребна координисана акција [109].
4. Извршна одлука Европске комисије (ЕУ) 2020/1729. Ова иницијатива представља важан инструмент за системско праћење антимикробне резистенције код бактерија које потичу од животиња и хране животињског порекла. Ова одлука обавезује државе чланице да спроводе стандардизован мониторинг кроз узорковање релевантних категорија животиња, при чему живина, посебно бројлери и коке носиле, имају значајну улогу због свог епидемиолошког значаја у ланцу производње хране. Узорци се прикупљају на фармама и кланицама, а изоловане бактерије као што су *Salmonella* и *E. coli*, се подвргавају лабораторијском испитивању осетљивости на антимикробне лекове применом хармонизованих метода. Добијени подаци се системски прикупљају и достављају на нивоу Европске уније, где служе за процену трендова резистенције, идентификацију ризика и доношење одговарајућих мера у циљу заштите јавног здравља [110].
5. Смернице за одговорну употребу антимикробних средстава код животиња (ЕМА/АМЕГ). Европска агенција за лекове (ЕМА), заједно са АМЕГ групом (енг. Ad hoc antimicrobial expert group), развила је смернице за класификацију антибиотика на основу ризика од развоја резистенције. Антибиотици класе „ограничени“, као што су цефалоспорини треће и четврте генерације, полимиксини, хинолони, гликопептиди, ограничени су или забрањени за употребу у сточарској производњи.

У Републици Србији употреба антибиотика у ветеринарској медицини регулисана је кроз комбинацију закона и подзаконских аката који дефинишу ветеринарску делатност, промет ветеринарских лекова и издавање лекова. Неки од најзначајних су:

1. Закон о ветеринарству ("Сл. гласник РС", бр. 91/2005, 30/2010, 93/2012, 17/2019). Овај закон представља основни правни оквир ветеринарске

делатности, уређујући заштиту здравља и добробити животиња, спречавање и сузбијање заразних болести те ветеринарско-санитарну контролу хране животињског порекла. Закон прописује одговорности ветеринарских служби, надзор над ветеринарским производима и лековима, те мере за заштиту јавног здравља, чиме индиректно поставља основу за контролисану употребу антибиотика код животиња.

2. Закон о ветеринарско-медицинским производима ("Сл. гласник РС", бр. 71/2012, 75/2017). Овај закон уређује услове за производњу, промет, прописивање и примену лекова код животиња. Посебан фокус ставља се на контролу употребе антибиотика, обавезно поштовање каренце и надзор над резидуама у храни животињског порекла, с циљем заштите јавног здравља и спречавања развоја антимикробне резистенције.
3. Закон о безбедности хране ("Сл. гласник РС", бр. 41/2009, 17/2019, 128/2020). Овај закон уређује услове за производњу и промет здравствено исправне хране, заснован на принципу "од фарме до трпезе,..". Посебан значај има у контроли резидуа антибиотика у производима животињског порекла, чиме се обезбеђује заштита здравља потрошача и спречава ризик од антимикробне резистенције.
4. Правилник о утврђивању максималних количина резидуа фармаколошки активних супстанци у храни животињског порекла ("Сл. гласник РС", бр. 25/2010, 28/2011). Овим правилником се прописују максимално дозвољене количине резидуа (енг. *Maximum Residue Limits*, MRL) фармаколошки активних супстанци у производима као што су месо, млеко, јаја и други производи животињског порекла, са циљем заштите здравља потрошача. Основна сврха правилника је да обезбеди да употреба ветеринарско-медицинских производа, укључујући антибиотике, не доведе до присуства штетних резидуа у храни. У том контексту посебно је значајно поштовање каренце, односно периода који мора проћи од последње примене лека до добијања производа за употребу код људи.

5.0. АЛТЕРНАТИВЕ АНТИБИОТИЦИМА У ЖИВИНАРСТВУ

5.1. Вакцинација као мера превенције бактеријских инфекција

Бактеријске инфекције код живине представљају глобално значајан фактор у погледу економских губитака и утицаја на јавно здравље. Појава бактеријских сојева резистентних на антибиотике често је последица прекомерне употребе ових лекова [111]. Поред тога, поједини микроорганизми су природно резистентни на већину антибиотика [112], што је додатно подстакло потрагу за алтернативним имунолошким методама контроле болести. Једна од таквих метода је вакцинација, која се показала веома ефикасном у обезбеђивању заштите од бактеријских обољења. Заштитни ефекат бактеријских вакцина зависи од имунолошког одговора домаћина на различите антигене компонентне бактерија. Антигени стимулишу хуморални имунитет (прванствено Б лимфоците) и целуларни имунитет (углавном Т лимфоците). Фабрицијева бурза и тимус представљају примарне лимфоидне органе имуног система код птица. Успешан вакцинални одговор у јату најчешће се прати порастом титра антитела неколико дана након вакцинације, при чему се ELISA метода најчешће користи за серолошки мониторинг [111].

Развој бактеријских вакцина заснива се на различитим технологијама, укључујући живе атенуисане и инактивисане (мртве) вакцине. Живе, атенуисане вакцине против одређених болести живине показале су заштитни ефекат и доступне су на тржишту [111]. Оне се примењују, на пример, код микоплазме ћурака и кокошки изазване врстама *Mycoplasma gallisepticum* [113] и *Mycoplasma synoviae* [114], тифуса живине изазваног сероваром *S. Enteritidis* [115] или *S. Gallinarum* [116], паратифуса изазваног *S. Typhimurium* [117], колибацилозе изазване врстом *E. coli* [118], као и колере живине изазване *Pasteurella multocida* [119]. Недостатци живих атенуисаних вакцина укључују чињеницу да су засноване на живим микроорганизмима, што може довести до проблема у производњи. Такође, могу пружити ограничен имунитет уколико су превише атенуисане или изазвати болест ако атенуација није довољна [111].

Инактивисане вакцине, производе се од целих бактеријских ћелија у комбинацији са адјувансима [111]. Инаktivација се може вршити термички (нпр. загревањем на 60°C током 1 сата [120], хемијски или зрачењем (нпр. за производњу вакцина које садрже врсте из рода *Pseudomonas* [121]).

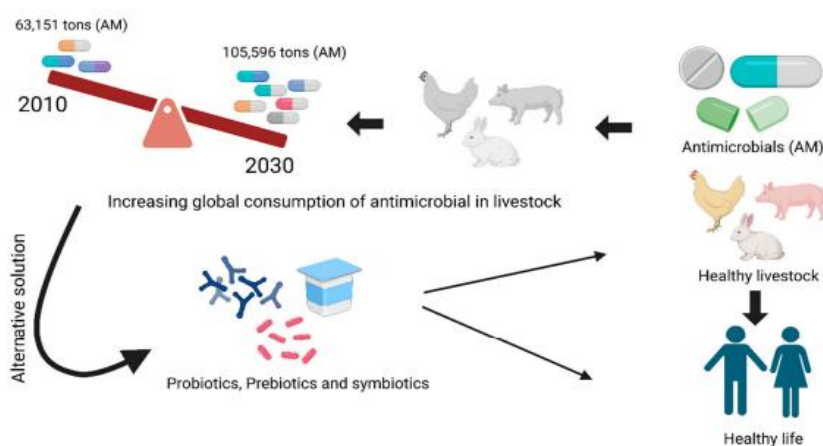
5.2. Пробиотици, пребиотици и синбиотици

Пробиотици су живи, непатогени микроорганизми који, када се примењују у адекватним количинама, остварују повољне ефекте на здравље домаћина [122, 123]. Њихово основно деловање заснива се на модулацији гастроинтестиналне микробиоте путем компетитивне ексклузије патогена и продукције антимикробних супстанци, као што су млечна киселина и бактериоцини. Поред тога, пробиотици јачају интегритет цревне баријере стимулишући секрецију муцина. Такође испољавају имуномодулаторни ефекат повећањем продукције цитокина и имуноглобулина [124-126]. Различити пробиотички сојеви испољавају различите ефекте због специфичних механизма деловања. Највише проучавани родови су *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, који значајно доприносе здрављу црева код живине. *Lactobacillus* производи млечну киселину, одржава низак рН у цревима, чиме инхибира раст патогених микроорганизама; подстиче продукцију кратколанчаних масних киселина и одржава интегритет интестиналног епитела [127-129]. Врсте рода *Bifidobacterium* ферментишу угљене хидрате и производе кратколанчане масне киселине и друге метаболите који поспешују раст корисне микробиоте. Ови микроорганизми стимулишу синтезу имуноглобулина и регулишу инфламаторне процесе. Заједно, ови родови доприносе побољшању раста, искориштења хранљивих материја и побољшању имунолошког статуса код моногастричних животиња, уз смањење потребе за антибиотицима [129].

Пребиотици су несварљиве компоненте хране које селективно стимулишу раст и активност корисних бактерија у гастроинтестиналном тракту. Најчешће кориштени пребиотици у сточној исхрани укључују олигосахариде, инулин и фруктоолигосахариде [130]. Ова једињења одолевају варењу у горњим деловима пробавног тракта и доспевају у колон, где се селективно ферментишу од стране корисних бактерија, нарочито *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [125]. Након разлагања у колону од стране корисне микробиоте, настају кратколанчане масне киселине које снижавају рН вредност у цревима, инхибирају раст патогених бактерија, јачају цревну баријеру и подстичу развој корисне микрофлоре [130].

Синбиотици представљају комбинацију пробиотика и пребиотика и све се више користе за унапређење здравља црева код моногастричних животиња попут живине [131, 132].

Пробиотици стабилизују микробиоту, док пребиотици обезбеђују супстрат за њихов раст [133], чиме синергијски делују на повећање разноврсности и стабилности цревне микробиоте, побољшање варења, апсорпције хранљивих материја и имунолошке функције. Свеукупно, синбиотици представљају ефикасну стратегију за унапређење здравља црева, повећање продуктивности, смањење употребе антибиотика и очивање животне средине [130].



Слика 2. Пробиотици као органски агенс за здравље животиња у ери све веће употребе антибиотика [131]

Поред наведеног, литературни подаци указују на изостанак значајнијих бенефита примене пробиотика и пребиотика у исхрани живине. На пример, у једном експерименталном истраживању укупно 200 једнодневних комерцијалних бројлера подељено је у пет третмана исхране: контролна група (T1), додатак пробиотика храни (100 g/t) (T2), додатак пребиотика (500 g/t) (T3), комбинација пробиотика и пребиотика (100 g/t + 500 g/t) (T4) и комбинација пробиотика и пребиотика у нижим концентрацијама (50 g/t + 250 g/t) (T5).

Економска исплативост ових третмана процењена је путем показатеља као што су приход изнад трошкова хране (енг. *Return Over Feed Cost*, ROFC) и европски индекс производне ефикасности (енг. *European Production Efficiency Index*, EPEI). Резултати су показали да је исхрана уз додатак синбиотицима (комбинација

пробиотика и пребиотика) била ефикаснија у поређењу са појединачном применом пробиотика и пребиотика. Конкретно, виши ниво синбиотика дао је боље резултате у погледу EPEI, док је нижи ниво био повољнији са аспекта ROFC [134].

Ови резултати указују да појединачна примена пробиотика или пребиотика не мора увек довести до значајног побољшања производних и економских параметара, док њихова комбинована примена (синбиотици) може оставити израженији и економски оправдан ефекат [135].

5.3. Фитобиотици и органске киселине

У последње време ароматичне биљке и њихови екстракти привлаче све већу пажњу научника који трагају за природним и безбедним супстанцама које би могле бити алтернатива антибиотицима у тову бројлера, те су започета истраживања како би се утврдили ефекти ових супстанци на организам. Биљни екстракти или фитогени додаци храни (често се називају фитобиотици), уопштено се могу дефинисати као једињења добијена из биљака која се додају у оброке животиња, побољшавају карактеристике хране, унапређују перформансе животиња, као и квалитет производа добијених од тих животиња. Познато да је да фенолна једињења (кафеинска, циметна, гална, тимол, еугенол), органске киселине (бензоева, сорбинска, лимунска, сирћетна), као и многобројна етерична уља добијена из биљака имају антимикубно дејство [136].

Могуће користи од додавања биљних екстраката храни за живину укључују већи прираст телесне масе, већу производњу јаја и бољу искористљивост хране, уништавање патогених микроорганизама у дигестивном систему почев од усне дупље, побољшање укуса хране, повећање лучења дигестивних сокова, јачање имуног система, добијање производа животињског порекла са нижим садржајем холестерола, као и производња квалитетнијег и немаснијег меса стимулацијом синтезе протеина [137].

У истраживањима о алтернативама антибиотика, нека биљна семена и листови су директно млевени и додавани у оброке, након чега су спроведени експерименти [136]. Када су семена црног кима додавана у оброке носилца у различитим количинама (5, 10 и 15%), уочено је повећање масе јаја и ефикасности искорштења хране, док су ниво холестерола у јајима и садржај засићених масних киселина смањени [138]. У једном истраживању, када је анисово уље додавано у оброке бројлера у количинама 100, 200 и 400 mg/kg као алтернатива антибиотицима (10 mg/kg авиламицина); највећа телесна маса и најбољи однос конверзије хране постигнути су у групи која је добијала 400 mg/kg анисовог уља, што указује да анисово уље може да се користи као природни фактор раста [139]. Такође је доказано да етерична уља имају антимикубно дејство против *E. coli* и *Clostridium perfringens* у условима *in vitro* [140-142].

У једном истраживању испитиван је ефекат комбинације пискавице (*Trigonella foenum-graecum*) и куркуме (*Curcuma longa*) у контролисаном моделу двоструке инфекције (*dual-challenge*), при чему су пилићи 3. и 4. дана након излагања орално инфицирани сојевима *S. Enterica* и *E. coli*. Укупно 270 пилића подељено је у 6 експерименталних група: група са ниском, средњом и високом дозом фитобиотика, група третирана енрофлоксацином, инфицирана контролна група (без третмана) и неинфицирана контролна група. Резултати су показали да се алфа диверзитет (разноликост микроорганизама унутар појединачног узорка) повећавао са доби, што указује на сазревање и стабилизацију цревне микробиоте. На 42. дан, група третирана средњом дозом фитобиотика показала је најуравнотаженији микробни састав, док је примена енрофлоксацина довела до израженог раног поремећаја микробиоте, уз делимичан опоравак у каснијој фази. Бета диверзитет (разлике у саставу микробиоте између група и кроз сам ток експеримента) указао је на постојање разлика између група унутар истих временских тачака. Добијени резултати сугеришу да фитогени додаци, посебно у оптималној дози, могу допринети очувању стабилне и уравнотежене цревне микробиоте, те представљају обећавајућу стратегију за смањење употребе антибиотика у живинарској производњи [143].

5.4. Унапређење биосигурносних мера као алтернатива терапији

Људи могу бити изложени микроорганизмима резистентним на антимикробне лекове пореклом од животиња, путем ланца исхране [144-146]. Такође, могућа је и трансмисија резистентних микроорганизма са људи на животиње и у животну средину [147]. Из тог разлога, од изузетног је значаја доследна примена биосигурносних мера међу фармерима, радницима на фармама и самих животиња [148].

Иако су уведене различите мере и смернице са циљем смањења неадекватне примене антибиотика, њихова употреба у нетерапијске сврхе, као што су стимулација раста, профилакса и метафилакса и даље је широко распрострањена у многим деловима света [149]. Оваква примена често се користи како би се прикрили лоши услови узгоја, укључујући неквалитетну храну, загађену воду, неадекватне смештајне услове, стрес током транспорта, лошу хигијену на фарми, као и неправилне програме вакцинације и дехелминтизације [150].

Биосигурност на фармама сматра се важним алатом за ограничавање неадекватне употребе антибиотика и унапређење здравља и добробити животиња [151, 152]. Обухвата низ мера усмерених на спречавање уноса и ширења инфективних агенаса, укључујући контролу кретања људи и животиња, карантин и изолацију, ограђивање фарми, контролу транспорта као и примену мера чишћења и дезинфекције те дијагностичке поступке [153]. Применом биосигурносних мера и одговарајућег управљања фармом, могуће је смањити појаву избијања болести и учесталост инфективних обољења код животиња, чиме се смањује потреба за применом антибиотика и ризик од АМР [154].

Савремени приступ процени нивоа биосигурности на фармама бројлера подразумева примену стандардизованих алата, попут *Biocheck.Ugent*, који је заснован на упитнику од 79 питања и који обухвата спољашњу (51 питање) и унутрашњу биосигурност (28 питања). У спољашњу биосигурност спадају, на пример, контрола уласка људи и возила на фарму, набавка једнодневних пилића, снабдевање храном и водом и уклањање уинулих животиња, док унутрашња биосигурност обухвата мере као што су чишћење и дезинфекција објеката,

управљање болестима и спречавање ширења инфекције између различитих објеката или јата на фарми. Упитник је развијен на основу научне литературе и постојећих биосигурносних система и обухвата све релевантне путеве преноса болести, укључујући ваздух, храну и воду, векторе и околину. Систем бодовања је заснован на процени ризика, при чему различите мере имају различиту тежину у зависности од њиховог значаја за пренос болести. Сваки одговор се вреднује, а коначан резултат се изражава као скор од 0 до 100, при чему спољашња биосигурност учествује са 70%, а унутрашња са 30%. Резултати се аутоматски обрађују и омогућавају идентификацију слабих тачака, као и поређење са другим фармама, што овај алат чини значајним за унапређење здравствене заштите и производних перформанси [155].

6.0. ПРАЋЕЊЕ ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА У ЖИВИНАРСТВУ

6.1. Значај праћења употребе антибиотика

АМР је природни феномен, будући да су микроорганизми током еволуције били изложени антибиотцима, што је довело до развоја резистенције као стратегије преживљавања. Међутим, алармантни нивои резистенције који се данас бележе код животиња и људи, углавном се приписују масовној употреби антибиотика и у хуманој и у ветеринарској медицини, а имају и значајне економске последице. Прецизни подаци о употреби антибиотика од суштинског су значаја за идентификацију главних фактора који покрећу развој резистенције и за њихово контролисање. Праћење података о употреби антибиотика омогућава идентификацију добрих и најбољих пракси које смањују њихову употребу, без угрожавања продуктивности животиња, праћење временске повезаности између њихове употребе и АМР (значајно за оптимизацију трајања терапије), као и евалуација политика које циљају смањење употребе антибиотика попут “жуте картице” у Данској (нпр. фармама се шаљу упозорења када је њихова употреба изнад дозвољеног прага) [156].

6.2. Национални и европски програми мониторинга

У оквиру Европске агенције за лекове (енг. *European Medicines Agency*, EMA):

1. Европски програм за праћење употребе антибиотика у ветерини (енг. *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*, ESVAC), програм који је трајао од 2009. до 2023. године и извештавао о продаји антибиотика који се користе код животиња у земљама ЕУ. Ове информације биле су кључне за идентификацију могућих фактора ризика који могу довести до развоја и ширења АМР. Добровољно учешће у овом пројекту током година повећало се са 9 на 31 државу која извештава. Пројекат је званично завршен у новембру 2023. године објављивањем свог завршног извештаја [157].
2. Европска продаја и употреба антибиотика у ветеринарској медицини (енг. *European Sales and Use of Antimicrobials for Veterinary Medicine*, ESUAvet). Европска агенција за лекове анализира податке које достављају земље чланице и објављује извештаје о надзору продаје и употребе антибиотика у ветеринарској медицини. Први извештај објављен је 31. марта 2025. године и обухвата податке из 2023. године. Дана 9. децембра 2025. године објављен је извештај који садржи податке из 2024. године. Европска агенција за лекове очекује да ће годишњи извештај објавити пре 31. децембра сваке године [158].

Неки од најзначајнијих националних програма мониторинга су:

1. *VetStat* – Данска база података – успостављена 2000. године.
2. *MARAN* – Холандска база података – успостављена 2004. године.

7.0. ЗАКЉУЧАК

Управљање антибиотицима у живинарској производњи представља један од кључних изазова савремене ветеринарске медицине, са директним утицајем на здравље животиња, безбедност хране и јавно здравље. Интензивни системи узгоја, иако омогућавају високу продуктивност, истовремено повећавају ризик од појаве инфективних болести, што често доводи до повећане и неретко нерационалне употребе антибиотика. Као последица такве праксе долази до селекције и ширења микроорганизама резистентних на антибиотике, који из перспективе приступа „Једно здравље“ представљају глобалну претњу по здравље људи, животиња и биљака.

Антимикробна резистенција сложен и мултифакторски проблем, чије решавање захтева интегрисан и системски приступ. Посебан значај има примена концепта управљања антибиотицима (енг. *antimicrobial stewardship*), који подразумева рационалну, контролисану и одговорну употребу антимикробних лекова, уз континуирано праћење њихове потрошње и појаве резистенције.

Кључну улогу у спровођењу ових мера имају ветеринари и произвођачи, кроз примену адекватне дијагностике, антибиограма, превентивних мера и унапређење биосигурности на фармама. Истовремено, развој и примена алтернативних стратегија, као што су вакцинација, пробиотици, пребиотици и фитобиотици, представљају значајан корак ка смањењу зависности од антибиотика и одрживијој производњи.

Поред тога, законска регулатива и програми мониторинга имају важну улогу у контроли употребе антибиотика и праћењу трендова антимикробне резистенције, што омогућава доношење мера заснованих на научним доказима. Посебно је значајно унапређење националних система надзора, како би се обезбедили поуздани подаци и омогућила ефикасна контрола у складу са европским стандардима.

Према томе, одржива живинарска производња није могућа без рационалне употребе антибиотика и доследне примене принципа управљања антибиотицима.

Само координисаним деловањем свих актера, ветеринара, фармера, научне заједнице и регулаторних тела могуће је успорити развој антимикробне резистенције и очувати ефикасност постојећих лекова за будуће генерације.

8.0. ЛИТЕРАТУРА

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629-655.
2. O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. Доступно на: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
3. Prestinaci, F, Pezzotti, P, Pantosti, A.. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog. Glob. Health*. 2015;109 (7), 309–318.
4. De Kraker, M. E., Davey, P. G., Grundmann, H., B. S. Group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Medicine*. 2011;8(10):e1001104.0
5. Министарство просвете Републике Србије. Стратегија паметне специјализације у Републици Србији за период 2020–2027. 2021. Доступно на: https://prosveta.gov.rs/wp-content/uploads/2021/12/Strategija-pametne-specijalizacije_SR_WEB.pdf
6. S. Kalenić , The resistance of bacteria to antibiotics , *Medicus*. 2000;9:149-153.
7. Peterson E, and Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Front. Microbiol*. 2018;9:2928. doi:10.3389/fmicb.2018.02928
8. Kalenić S. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
9. Barie PS. Multidrug-resistant organisms and antibiotic managment. *Surg Clin North Am*. 2012;92(2):345-391.
10. Horiyama T, Yamaguchi A, Nishino K. TolC dependency of multidrug efflux systems in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J of Antimicrob Chemother*. 2010;65(7):1372-1376.
11. Silva KC, Knöbl T, Moreno AM. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: mechanisms and bacterial agents with the greatest impact on human health. *Braz J Vet Res Anim Sci*. 2013;50(3):171-183.
12. Wubetu Yihunie Belay, Getachew M, Tegegne BA, Teffera ZH, Dagne A, Zeleke TK, Belete RA, Gedif AA, Fenta A, Yirdaw G, Tilahun A, Aschale Y. Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review. *Front Pharmacol*. 2024; 10:1444781.
13. Kirchhelle C. Pharming animals: A global history of antibiotics in food production (1935–2017). *Palgrave Commun*. 2018;4:96.

14. Landecker H. The food of our food: Medicated feed and the industrialization of metabolism. In *Eating Beside Ourselves: Thresholds of Foods and Bodies*; Durham, NC, USA: Duke University Press; 2023. p. 56–85.
15. Finlay MR. Hogs, antibiotics, and the industrial environments of postwar agriculture. In *Industrializing Organisms: Introducing Evolutionary History*. Oxfordshire, UK: Routledge; 2004. p.237–260.
16. Inlay M, Marcus AI. “Consumer Terroists”: Battles over Agricultural Antibiotics in the United States and Western Europe. *Agric. Hist.* 2016;90:146–172.
17. Kirchhelle C. Swann song: Antibiotic regulation in British livestock production (1953–2006). *Bull Hist Med.* 2018;92:317–350.
18. Smith-Howard K. Antibiotics and agricultural change: Purifying milk and protecting health in the postwar era. *Agric Hist.* 2010;84:327–351.
19. Ghimpeteanu OM, Pogurschi EN, Popa DC, Dragomir N, Dragotoiu T, Mihai OD, Petcu CD. Antibiotic use in livestock and residues in food – a public health threat: A review. *Foods.* 2022;11:1430.
20. Nickell JS, White BJ. Metaphylactic antimicrobial therapy for bovine respiratory disease in stocker and feedlot cattle. *Vet Clin N Am Food Anim Pract.* 2010;26:285–301.
21. Erofeeva V, Zakirova Y, Yablochnikov S, Prys E, Prys I. The use of antibiotics in food technology: The case study of products from Moscow stores. *Proc E3S Web Conf.* 2021;311:10005.
22. Mulchandani R, Wang Y, Gilbert M, Van Boeckel TP. Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLoS Glob Public Health.* 2023;3:e0001305.
23. World Health Organization (WHO). Critically important antimicrobials for human medicine. 6th revision. 2019. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>
24. European Medicines Agency (EMA). Categorisation of antibiotics in the European Union. 2019.
25. Madec J-Y, Haenni M, Nordmann P, Poirel L. Extended-spectrum β -lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans? *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(11):826-833.
26. Poirel L, Madec J-Y, Lupo A, Schink AK, Kieffer N, Nordmann P, Schwarz S. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr.* 2018;6(4):10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017.
27. European Medicines Agency (EMA). Guidance on collection and provision of national data on antimicrobial use by animal species/categories. 2018.

28. Schmerold I, van Geijlswijk I, Gehring R. European regulations on the use of antibiotics in veterinary medicine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;189:106473.
29. Enshaie E, Nigam S, Patel S, Rai V. Livestock Antibiotics Use and Antimicrobial Resistance. *Antibiotics*. 2025;14:621.
30. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–655.
31. Tang KL, Caffrey NP, Nóbrega DB, Cork SC, Ronksley PE, Barkema HW, Polachek AJ, Ganshorn H, Sharma N, Kellner JD, Ghali WA. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Planet Health*. 2017;1:e316–e327.
32. Collignon PJ, McEwen SA. One health—its importance in helping to better control antimicrobial resistance. *Trop Med Infect Dis*. 2019;4(1):22.
33. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159-177.
34. Guardabassi L, Prescott JF: Antimicrobial stewardship in small animal veterinary practice: from theory to practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2015;45:361-376.
35. Lloyd DH, Page SW. Antimicrobial stewardship in veterinary medicine. *Microbiol Spectr*. 2018;6(3):ARBA-0023-2017. doi:10.1128/microbiolspec.ARBA-0023-2017.
36. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:5649–5654. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1503141112>.
37. D’Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477:457–461. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10388>.
38. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA, Wright GD. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One*. 2012;7:e34953. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034953>.
39. Coglian C, Goossens H, Greko C. Restricting antimicrobial use in food animals: lessons from Europe. *Microbe*. 2011;6:274–279.
40. Food and Agriculture Organisation of the United Nations. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016–2020. Rome FAO; 2016.
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Antibiotic resistance strategies and action plans. 2016. Доступно на: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare->

[associated_infections/guidance-infection-prevention-control/Pages/antimicrobial-resistance-strategies-action-plans.aspx](https://ec.europa.eu/health/associated_infections/guidance-infection-prevention-control/Pages/antimicrobial-resistance-strategies-action-plans.aspx)

42. European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. Final report of a fact-finding mission carried out in The Netherlands from 13 September 2016 to 20 September 2016 in order to gather information on the prudent use of antimicrobials in animals. Audit number 2016-8889, March 1 2017.
43. FAAST. The 5Rs of antimicrobial stewardship. Доступно на: <http://www.amstewardship.ca>
44. Meat & Livestock Australia. Antimicrobial stewardship guidelines for the Australian cattle feedlot industry. North Sydney: Meat & Livestock Australia; 2018.
45. Tree M, McDougall S, Beggs DS, Robertson ID, Lam TJ, Aleri JW. Antimicrobial use on Australian dairy cattle farms—A survey of veterinarians. *Prev Vet Med.* 2022;202:105610.
46. World Health Organization. The rational use of drugs—report of the conference of experts Nairobi, 25–29 November 1985. 1987. Доступно на: <https://iris.who.int/handle/10665/37174>
47. McKernan C, Benson T, Farrel S, Dean M. Antimicrobial use in agriculture: Critical review of the factors influencing behaviour. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3:dlab178.
48. Servia-Dopazo M, Taracido-Trunk M, Figuerias A. Non-clinical factors determining the prescription of antibiotics by veterinarians: A systematic review. *Antibiotics.* 2021;10:133.
49. Kovačević Z, Tomanić D. The role of veterinarians in the control of the antimicrobial resistance. *Proceedings of the conference Antimicrobial resistance in veterinary medicine current state and perspectives*, Novi Sad, Srbija; 2022. p. 20-29.
50. MacPhillamy IB, Young JR, Vitou S, Chanphalleap H, Sothoeun S, Widsor PA, Toribio JAML, Bush RD. Can improving animal health and biosecurity knowledge of para-veterinarians in Cambodia assist in addressing challenges in smallholder livestock farming? *Transbound Emerg Dis.* 2022;69:559-569.
51. Kovačević Z, Blagojević B, Suran J, Horvat O. Mapping knowledge and comprehension of antimicrobial stewardship and biosecurity among veterinary students. *PLoS One.* 2020;15:e0235866.
52. Kovačević Z, Tomanić D, Ružić Z, Galić I, & Horvat O. Upravljanje antibioticima u veterinarskoj medicine: efikasne strategije i smjernice za kontrolu rezistencije u praksi. 2024.
53. Kovačević Z, Radinović M, Čabarkapa I, Kladar N, Božin B. Natural agents against bovine mastitis pathogens. *Antibiotics.* 2021;10:205.
54. Tomanić D, Kladar N, Radinović M, Stančić I, Erdeljan M, Stanojević J, Galić I, Bijelić K, Kovačević Z. Intramammary Ethno-Veterinary Formulation in Bovine Mastitis Treatment for Optimization of Antibiotic Use. *Pathogens.* 2023;12:259.

55. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Доступно на: https://www.amcra.be/swfiles/files/WHO%20actieplan_90.pdf
56. Imam T, Gibson JS, Foysal M, Das SB, Gupta SD, Fournié G, Hoque MA, Henning J. A Cross-Sectional Study of Antimicrobial Usage on Commercial Broiler and Layer Chicken Farms in Bangladesh. *Front Vet Sci*. 2020;7:576113.
57. Hofacre CL, Fricke JA, Inglis T. Antimicrobial drug use in poultry. In: Giguere S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM, editors. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Hoboken, NJ: Wiley; 2013. p. 569-87.
58. Roth N, Käsbohrer A, Mayrhofer S, Zitz U, Hofacre C, Domig KJ. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: a global overview. *Poult Sci*. 2019; 98(4):1791-804. Доступно на: <https://doi.org/10.3382/ps/pey539>
59. Archawakulathep A, Ta Thi Kim C, Meunsene D, Handijatno D, Hassim HA, Rovira HR, et al. Perspectives on antimicrobial resistance in livestock and livestock products in ASEAN countries. *Thai J Vet Med*. 2014; 44(1):5–13.
60. Luu QH, Nguyen TL, Pham TN, Vo NG, Padungtod P. Antimicrobial use in household, semi-industrialized, and industrialized pig and poultry farms in Viet Nam. *Prev Vet Med*. 2021;189:105292. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105292>
61. Tilahun HE, Ofa DA. Antimicrobial-Resistant *Escherichia Coli* and *Salmonella* in Poultry Production and Spread and Effect in the One Health Framework. *Poult Sci*. 2026. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2026.106752>
62. Romero-Barrios P, Deckert A, Parmley J, Leclair D. (2020). Antimicrobial resistance profiles of *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates in Canadian broiler chickens and their products. *Foodborne pathog dis*. 2020;17:672-678.
63. Stearns R, Freshour A, Shen C. Literature review for applying peroxyacetic acid and/or hydrogen peroxide to control foodborne pathogens on food products. *J Agric Food Res*. 2022;100442.
64. Jajere SM. A review of *Salmonella enterica* with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. *Vet world*. 2019;12:504.
65. Azabo R, Dulle F, Mshana SE, Matee M, Kimera S. Antimicrobial use in cattle and poultry production on occurrence of multidrug resistant *Escherichia coli*. A systematic review with focus on sub-Saharan Africa. *Front Vet Sci*. 2022;9:1000457.
66. Kimera ZI, Mshana SE, Rweyemamu MM, Mboera LE, Matee MI. Antimicrobial use and resistance in food-producing animals and the environment: an African perspective. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:1-12.

67. Scudiero L, Tak M, Alarcón P, Shankar B. Understanding household and food system determinants of chicken and egg consumption in India. *Food Secur.* 2023;15:1231- 1254.
68. Tabashsum Z, Scriba A, Biswas D. Alternative approaches to therapeutics and subtherapeutics for sustainable poultry production. *Poult Sci.* 2023;102:102750.
69. Sharma S, Chauhan A, Ranjan A, Mathkor DM, Haque S, Ramniwas S, Tuli HS, Jindal T, Yadav V. Emerging challenges in antimicrobial resistance: implications for pathogenic microorganisms, novel antibiotics, and their impact on sustainability. *Front Microbiol.* 2024;15:1403168.
70. Sarba EJ, Kudama K, Dandecha M, Megersa L, Borena, BM, Gebremdhin EZ. Prevalence, organ distribution and antimicrobial susceptibility profile of Salmonella isolated from chickens purchased from markets in selected districts of West Shoa, Ethiopia. *Ethiop Vet J.* 2020;24:73-89.
71. Shecho M, Thomas N, Kemal J, Muktar Y. Cloacal carriage and multidrug resistance Escherichia coli O157: H7 from poultry farms, eastern Ethiopia. *J Vet Med.* 2017;
72. Eguale T. Non-typhoidal Salmonella serovars in poultry farms in central Ethiopia: prevalence and antimicrobial resistance. *BMC Vet Res.* 2018;14:1-8.
73. Mdegela RH, Mwakapeje ER, Rubegwa B, Gebeyehu DT, Niyigena S, Msambichaka V, Nonga HE, Antoine-Moussiaux N, Fasina FO. Antimicrobial use, residues, resistance and governance in the food and agriculture sectors, Tanzania. *Antibiotics.* 2021;10:454.
74. Agyare C, Boamah VE, Zumbi CN, Osei FB. Antibiotic use in poultry production and its effects on bacterial resistance. *Antimicrobial resistance—A global threat.* 2018. p. 33-51.
75. Moffo F, Mouiche MMM, Djomgang, HK, Tombe P, Wade A, Kochivi FL, et al. Associations between antimicrobial use and antimicrobial resistance of Escherichia coli isolated from poultry litter under field conditions in Cameroon. *Prev Vet Med.* 2022;204:105668.
76. Kim WS, Morishita TY, Dong F. Antimicrobial resistance in Escherichia coli between conventional and organic broiler flocks. *J Appl Poult Res.* 2021;30:100158.
77. Ngai DG, Nyamache AK, Ombori, O. Prevalence and antimicrobial resistance profiles of Salmonella species and Escherichia coli isolates from poultry feeds in Ruiru Sub-County, Kenya. *BMC Res Notes.* 2021;14:1-6.
78. Panwar RB, Sequeira RP, Clarke TB. Microbiota-mediated protection against antibiotic-resistant pathogens. *Genes Immun.* 2021;22:255-267.
79. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. *Pathogens.* 2021;10:1310.
80. Manohar P, Loh B, Leptihn S. Will the overuse of antibiotics during the Coronavirus pandemic accelerate antimicrobial resistance of bacteria? *Infect Microbes Dis.* 2020;2:87.

- 81.** Koju P, Shrestha R, Shrestha A, Tamrakar S, Rai A, Shrestha P, Madhup SK, Katuwal N, Shrestha A, Shrestha A. Antimicrobial resistance in *E. coli* isolated from chicken cecum samples and factors contributing to antimicrobial resistance in Nepal. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7:249.
- 82.** Mutua J, Gitao C, Bebola L, Mutua F. Antimicrobial resistance profiles of bacteria isolated from the nasal cavity of camels in Samburu, Nakuru, and Isiolo Counties of Kenya. *J Vet Med.* 2017.
- 83.** Wanja DW, Mbuthia PG, Waruiru RM, Bebola LC, Ngowi HA, Nyaga PN. Antibiotic and disinfectant susceptibility patterns of bacteria isolated from farmed fish in Kirinyaga County, Kenya. *Int J Microbiol.* 2020.
- 84.** Dache A, Dona A, Ejeso A. Inappropriate use of antibiotics, its reasons and contributing factors among communities of Yirgalem town, Sidama regional state, Ethiopia: A cross-sectional study. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211042461.
- 85.** Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, Alqumber MA. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. *Healthcare (Basel)* 2023;11:1946.
- 86.** Nkinda L, Kilonzi M, Felix FF, Mutagonda R, Myemba DT, Mwakawanga DL, Kibwana U, Njiro BJ, Ndumwa HP, Mwakalukwa R. Drivers of irrational use of antibiotics among children: a mixed-method study among prescribers and dispensers in Tanzania. *BMC Health Serv Res.* 2022;22:1-12.
- 87.** Karakonstantis S, Kalemaki D. Antimicrobial overuse and misuse in the community in Greece and link to antimicrobial resistance using methicillin-resistant *S. aureus* as an example. *J Infect Public Health.* 2019;12:460-464.
- 88.** Acharya KP, Wilson RT. Antimicrobial resistance in Nepal. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:105.
- 89.** Ferdous J, Sachi S, Al Noman Z, Hussani SAK, Sarker YA, Sikder MH. Assessing farmers' perspective on antibiotic usage and management practices in smallscale layer farms of Mymensingh district, Bangladesh. *Vet World.* 2011;12:1441.
- 90.** Rahman MRT, Fliss I, Biron E. Insights in the development and uses of alternatives to antibiotic growth promoters in poultry and swine production. *Antibiotics.* 2022;11:766.
- 91.** Tian M, He X, Feng Y, Wang W, Chen H, Gong M, Liu D, Clarke JL, van Eerde A. Pollution by antibiotics and antimicrobial resistance in livestock and poultry manure in China, and countermeasures. *Antibiotics.* 2021;10:539.
- 92.** Pokharel S, Shrestha P, Adhikari B. Antimicrobial use in food animals and human health: time to implement 'One Health' approach. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9:1-5.

93. Chee-Sanford JC, Mackie RI, Koike S, Krapac I, Maxwell S, Lin YF, Aminov RI. Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genetic determinants during manure storage, treatment, and land application. *J Environ Qual*. 2009;38:1086–1108.
94. Hughes P, Heritage J. Antibiotic growth-promoters in food animals. In: *Assessing quality and safety of animal feeds*. Rome, Italy: FAO. 2004. p. 129–151.
95. Kumar K, Gupta SC, Baidoo SK, Chander Y, Rosen CJ. Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *J Environ Qual*. 2005;34:2082–2085.
96. Ahmed MBM, Rajapaksha AU, Lim JE, Vu NT, Kim IS, Kang HM, Ok YS. Distribution and accumulative pattern of tetracyclines and sulfonamides in edible vegetables of cucumber, tomato, and lettuce. *J Agric Food Chem*. 2015;63(2):398–405.
97. Muhammad J, Khan S, Su JQ, Hesham AEL, Ditta A, Nawab J, Ali A. Antibiotics in poultry manure and their associated health issues: a systematic review. *J Soils Sediments*. 2019. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s11368-019-02360-0>
98. Tasho RP, Cho JY. Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: a review. *Sci Total Environ*. 2016;563:366–376.
99. Yeom JR, Yoon SU, Kim CJ. Quantification of residual antibiotics in cow manure being spread over agriculture land and assessment of their behavioral effects on antibiotics resistance bacteria. *Chemosphere*. 2017;182:771–780.
100. Zhao L, Dong YH, Wang H. Residues of veterinary antibiotics in manures from feedlot livestock in eight provinces of China. *Sci Total Environ*. 2010;408:1069–1075.
101. Jjemba PK, Lauren AW, Weicheng EW, Mark WL. Regrowth of potential opportunistic pathogens and algae in reclaimed water distribution systems. *Agric Ecosyst Environ*. 2010;91:67-78.
102. Barnes KK, Kolpin DW, Furlong ET, Zaugg SD, Meyer MT, Barber LB. A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States- (I) ground water. *Sci Total Environ*. 2008;402(2–3):192–200.
103. Van den Belt K, Wester PW, van der Ven L, Verheyen R, Witters H. Effects of ethynylestradiol on the reproductive physiology in zebrafish (*Daniorerio*): time dependency and reversibility. *Environ Toxicol Chem*. 2002;21(4):767–775.
104. Boxall ABA, Blackwell P, Cavallo R, Kay P, Tolls J. The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicol Lett*. 2002;131:19–28.
105. Skurnik D, Ruimy R, Ready D, Ruppe E, Bernede-Bauduin C, Djossou F, Guillemot D, Pier GB, Andremont A. Is exposure to mercury a driving force for the carriage of antibiotic resistance genes. *J Med Microbiol*. 2010;59:804–807.
106. Ho YB, Zakaria MP, Latif PF, Saari N. Degradation of veterinary antibiotics and hormone during broiler manure composting. *Bioresour Technol*. 2013;131:476–484.

107. Simjee S, Ippolito G. European regulations on prevention use of antimicrobials from january 2022. *Braz J Vet Med.* 2022;44:e000822.
108. European Parliament and Council. Regulation (EU) 2019/6. 2018. Доступно на: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj/eng>
109. European Parliament and Council. Regulation (EU) 2019/4. 2018. Доступно на: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/4/oj/eng>
110. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial resistance (AMR). 2017. Доступно на: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX:52017DC0339>
111. European Commision. Commission implementing Decision (EU) 2020/1729 of 17 November 2020 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria. 2020. Доступно на: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/ALL/?uri=CELEX:32020D1729>
112. Rabie NS, Amin Girh ZMS. Bacterialnvaccines in poultry. *Bull Natl Res Centre.* 2020;44:15. doi:10.1186/s42269-019-0260-1
113. Nakae M, Sugahara Y, Yasui H, Imai C, Hasegwa Y, Osaka K, Shibasaki. Serotypes and drug susceptibility of *Ps.aeruginosa* isolated from clinical specimens. *J Antibiot (Tokyo).* 1997;50(2):187–197.
114. Ley DH, JM ML, Miles AM, Barnes HJ, Miller SH, Franz G. Transmissibility of live *Mycoplasma gallisepticum* vaccine strain ts-11 and 6/85 from vaccinated layer pullets to sentinel poultry. *Avian Dis.* 1997;41(1):187–194.
115. Morrow CJ, Markham JE, Whithear KG. Production of temperature-sensitine clones of *M.synoviae* for evaluation as live vaccines. *Avian Dis.*1998;42:667–670.
116. Babu U, Scott M, Myers MJ, Okamura M, Gaines D, Yancy HF, LillehoJ H, Heckert RA, Raybourne RB. Effects of live attenuated and .killed *Salmonella* vaccine on T-lymphocyte mediated immunity in laying hens. *Vet Immunol and Immunopathol.* 2003;91(1):39–44.
117. Barrow PA, Lovell MA, Stocker BAD. Protection against experimental fowl typhoid by parenteral administration of live SL5828, an aro A-ser C (aromatic dependent) mutant of a wild-type *S. Gallinarum* Strain Made Lysogenic For p22 Sie. *Avian Pathol.* 2000;29(5):243–431.
118. Bachtiar EW, Sheng K, Fifis T, Gamvrellis V, Plebanski M, Coloe PJ, Smooker PM. Delivery of a heterologous antigen by a registered *Salmonella* vaccine (STM1). *FEMS Microbiol Lett.* 2003;277(2):211–217.
119. Peighambari, S.M, and C.L. Gyles. Construction and characterization of avian E-coli *cya* *crp* mutants. *Avian Dis.* 1998;42:4698-710.
120. Scott PC, Markham JF, Whithear KG. Safety and efficacy of two live *Pasteurell multocida* aro A mutant Vaccine. *Avian Dis.* 1999;43 (1):83–88.

121. Widders PR, Thomas LM, Long KA, Tokhi MA, Panaccio M, Apos E. The specificity of antibody in chickens immunized to reduce intestinal colonization with *C. jejuni*. *Vet Microbiol*. 1998;64:39–50.
122. Mohamed M, El-Jakee J, Abo-Alyazeed H, Mossa I, Zahran AM. R. efficacy of *Ps. aeruginosa* irradiated vaccine in chickens. *Vet Med J Giza*. 2002;50(2):709–719.
123. Dai Z, Cui L, Li J, Wang B, Guo L, Wu Z, Zhu W, Wu G. Fermentation Techniques in Feed Production. In: Bazer FW, Lamb GC, Wu G, editors. *Animal agriculture*. Cambridge, MA, USA: Academic Press; 2020. p. 407–429, ISBN 978-0-12-817052-6.
124. Bocquier F, González-García E. Sustainability of Ruminant Agriculture in the New Context: Feeding Strategies and Features of Animal Adaptability into the Necessary Holistic Approach. *Animal*. 2010;4:1258–1273.
125. You S, Ma Y, Yan B, Pei W, Wu Q, Ding C, Huang C. The Promotion Mechanism of Prebiotics for Probiotics: A Review. *Front Nutr*. 2022;9:1000517.
126. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr* 2019;10:S49–S66.
127. Cereals & Grains Association. Доступно на: <https://www.cerealsgrains.org/Pages/default.aspx>
128. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of Action of Probiotics: Recent Advances. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009;15:300–310.
129. Khare A, Thorat G, Bhimte A, Yadav V. Mechanism of Action of Prebiotic and Probiotic. *Immunity*. 2018;3:27.
130. Hemaiswarya S, Raja R, Ravikumar R, Carvalho IS. Mechanism of Action of Probiotics. *Braz Arch Biol Technol*. 2013;56:113–119.
131. Atuahene D, Sam BA, Idan F, Sana SS, Knop R, Suthar T, Kumar H, Shaikh AM. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in Pigs and Poultry: A Review of Gut Health, Performance, and Environmental Outcomes. *Vet. Sci*. 2025;12:1054.
132. Saghir SAM, Al Suede FS. Synergistic Efficacy and Mechanism of Probiotics and Prebiotics in Enhancing Health Impact. *Microb Bioact*. 2024;7:1–11.
133. Ren H, Vahjen W, Dadi T, Saliu E.-M, Boroojeni FG, Zentek J. Synergistic Effects of Probiotics and Phytobiotics on the Intestinal Microbiota in Young Broiler Chicken. *Microorganisms*. 2019;7:684.
134. Ouwehand AC, Tiihonen K, Mäkituokko H, Rautonen N. Synbiotics: Combining the Benefits of Pre-and Probiotics. In: *Functional Dairy Products*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier. 2007. p.195–213.

135. Saiyed M, Joshi R, Savaliya F, Patel A, Mishra R, Bhagora N. Study on inclusion of probiotic, prebiotic and its combination in broiler diet and their effect on carcass characteristics and economics of commercial broilers. *Vet. World.* 2015;8:225–231.
136. Al-Khalaifah HS. Benefits of probiotics and/or prebiotics for antibiotic-reduced poultry. *Poult Sci.* 2018;97(10):3807-3815.
137. DAŞ BD. Phytobiotics in poultry nutrition: Use and importance. In Kökten K, Özdemir S, editors. *Research Topics in Agriculture.* Ankara: İKSAD Publishing House; 2023. p. 46-51.
138. Gill C. Herbs and plant extracts as growth promoters. *Feed International.* 1999;20-23.
139. Yalçın S, Erol H, Buğdaycı KE, Özsoy B, Çakır S. Effects of dietary black cumin seed (*Nigella sativa* L.) on performance, egg traits, egg cholesterol content and egg yolk fatty acid composition in laying hens. *J Sci Food Agric.* 2009;89(10):1737-1742.
140. Çiftçi M, Guler T, Dalkılıç B, Ertas ON. The effect of anise oil (*Pimpinella anisum* L.) on broiler performance. *Int J Poult Sci.* 2005;4(11):851-855.
141. Mitsch P, Zitterl-Eglseer K, Köhler B, Gabler C, Losa R, Zimpernik I. The effect of two different blends of essential oil components on the proliferation of *Clostridium perfringens* in the intestines of broiler chickens. *Poult Sci.* 2004;83(4):669-675.
142. Jamroz D, Orda J, Kamel C, Wiliczekiewicz A, Wiertelcki T, Skorupińska J. The influence of phytogenic extracts on performance, nutrient digestibility, carcass characteristics, and gut microbial status in broiler chickens. *J Anim Feed Sci.* 2003;12(3):583-596.
143. Jamroz D, Wiliczekiewicz A, Wiertelcki T, Orda J, Skorupińska J. Use of active substances of plant origin in chicken diets based on maize and locally grown cereals. *Br Poult Sci.* 2005;46(4):485-493.
144. Kerek Á, Szabó Á, Bárdos K, et al. Impact of plant-based antibiotic alternative supplemented feed on the gut microbiota of Bábolna Tetra-SL chickens experimentally infected with *Salmonella enterica* and *Escherichia coli*. *BMC Vet Res.* 2026.
145. Verraes C, Van Boxtael S, Van Meervenne E, Van Coillie E, Butaye P, Catry B, de Schaetzen MA, Van Huffel X, Imberechts H, Dierick K, et al. Antimicrobial resistance in the food chain: A review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013;10:2643–2669.
146. Hassell JM, Ward MJ, Muloi D, Bettridge JM, Robinson TP, Kariuki S, Ogendo A, Kiiru J, Imboma T, Kang'ethe EK, et al. Clinically relevant antimicrobial resistance at the wildlife–livestock–human interface in Nairobi: An epidemiological study. *Lancet Planet. Health* 2019;3:e259–e269.
147. Nulty KM, Soon JM, Wallace CA, Nastasijevic 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 Technol.* 2016;58:1–13.

148. Woolhouse M, Ward M, van Bunnik B, Farrar J. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2015;370:20140083.
149. Mudenda S, Malama S, Munyeme M, Hang'ombe BM, Mainda G, Kapona O, Mukosha M, Yamba K, Bumbangi FN, Mfunne RL, et al. Awareness of Antimicrobial Resistance and Associated Factors among Layer Poultry Farmers in Zambia: Implications for Surveillance and Antimicrobial Stewardship Programs. *Antibiotics.* 2022;11:383.
150. Dutra MC, Moreno LZ, Dias RA, Moreno AM. Antimicrobial Use in Brazilian Swine Herds: Assessment of Use and Reduction Examples. *Microorganisms.* 2021;9:881.
151. Teillant A, Brower CH, Laxminarayan R. Economics of Antibiotic Growth Promoters in Livestock. *Annu. Rev. Resour. Econ.* 2015;7:349–374.
152. Mallioris P, Teunis G, Lagerweij G, Joosten P, Dewulf J, Wagenaar JA, Stegeman A, Mughini-Gras L. Biosecurity, and antimicrobial use in broiler farms across nine European countries: Towards identifying farm-specific options for reducing antimicrobial usage. *Epidemiol. Infect.* 2022;151:e13.
153. Postma M, Backhans A, Collineau L, Loesken S, Sjölund M, Belloc C, Emanuelson U, Grosse Beilage E, Nielsen EO, Stärk KDC, et al. Evaluation of the relationship between the biosecurity status, production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four EU countries. *Porc. Health Manag.* 2016;2:9.
154. Dewulf J, Van Immerseel F. Biosecurity in Animal Production and Veterinary Medicine. UK: CABI; 2019.
155. Robertson ID. Disease Control, Prevention and On-Farm Biosecurity: The Role of Veterinary Epidemiology. *Engineering.* 2020;6:20–25.
156. Gelaude P, Schlepers M, Verlinden M, Laanen M, Dewulf J. BiooCheck.UGent: A quantitative tool to measure biosecurity at broiler farms and the relationship with technical performances and antimicrobial use. *Poult Sci.* 2014;93(11):2740-2751.
157. Pinto Ferreira J. Why Antibiotic Use Data in Animals Needs to Be Collected and How This Can Be Facilitated. *Front. Vet. Sci.* 2017;4:213.
158. European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC): 2009-2023. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/antimicrobial-resistance-veterinary-medicine/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-2009-2023>
159. European Medicines Agency. European sales and use of antimicrobials for veterinary medicine: annual surveillance reports (ESUAvet). Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/antimicrobial-resistance->

[veterinary-medicine/european-sales-use-antimicrobials-veterinary-medicine-esuavet-annual-surveillance-reports](#)

