

UDC 636

ISSN 1450-9156

BIOTECHNOLOGY IN ANIMAL HUSBANDRY

**SYMPOSIUM
«MILK AND DAIRY PRODUCTS»**

FACULTY OF AGRICULTURE, UNIVERSITY OF BELGRADE
COMMUNITY OF ANIMAL HUSBANDRY, BELGRADE

Tara, April 6th -10th, 2005

VOL 21, Special issue

FOUNDER & PUBLISHER
**INSTITUTE FOR
ANIMAL HUSBANDRY**

11080 Belgrade - Zemun

BELGRADE 2005.

SADRŽAJ

<i>Obradović, D., Ristić, G., Karić, A.</i> ZDRAVSTVENI ASPEKTI MLEKA I FERMENTISANIH MLEKA – NOVA SAZNANJA	1
<i>Mekić, C., Petrović, P. M., Trifunović, G.</i> PROIZVODNJA OVČIJEG MLEKA U SRBIJI I PROGRAM DALJEG RAZVOJA	15
<i>Grubić, G., Đorđević, N., Glamočić, D., Stojanović, B., Adamović, O.</i> UTICAJ ISHRANE KRAVA NA SINTEZU NEKIH SASTOJAKA MLEČNE MASTI	29
<i>Mirecki, S.</i> SOMATSKE ČELIJE KOD KOZJEG I OVČIJEG MLEKA	43
<i>Kasalica, Anka, Miočinović, Dragica, Popović-Vranješ, Anka, Vuković, V.</i> ZNAČAJ PSIHROTROFNIH MIKROORGANIZAMA U MLEKARSTVU	53
<i>Mijačević, Zora, Bulajić, Snežana, Nedić, D.</i> TOKSIKOLOŠKI I TEHNOLOŠKI ASPEKT PRISUSTVA REZIDUA ANTIBIOTIKA U MLEKU	65
<i>Maćej, O., Snežana Jovanović, Barać, M.</i> UTICAJ RAZLIČITIH FAKTORA NA TERMIČKU STABILNOST MLEKA	77
<i>Niketić, G., Maćej, O., Snežana Jovanović</i> TEHNOLOŠKA PODOBNOST MLEKA ZA OBRADU POSTUPCIMA UHT STERILIZACIJE	95
<i>Radin, Dragoslava, Obradović, D., Radulović, Zorica</i> BEZBEDNOST HRANE – MLEKO I PROIZVODI OD MLEKA	109
<i>Anka Popović-Vranješ, Krajnović M., Mira Pucarević, Četojević D., Olivera Pljevaljčević</i> HOLESTEROL I ATEROGENI POTENCIJAL KOZIJE MLEKA I KOZIJE SIRA	123
<i>Natalija Dozet, , Maćej, O., Snežana Jovanović,</i> STANJE I PROIZVODNJA SIREVA OD OVČIJEG I KOZJEG MLIJEKA	133
<i>Snežana Jovanović, Maćej, O., Barać, M.</i> SIREVI NA BAZI KOAGREGATA I KOPRECIPITATA	147
<i>Pudja, P., Mira Radovanović, Starčević V., Jelena Miočinović</i> SASTAV I KARAKTERISTIKE KAJMAKA. I. UTICAJ SASTAVA MLEKA NA FORMIRANJE POKOŽICE	175
<i>Stanković, I., Slađana Šobajic</i> IZMENE I DOPUNE REGULATIVE O ADITIVIMA I DEKLARISANJU NAMIRNICA U SCG	187

TOKSIKOLOŠKI I TEHNOLOŠKI ASPEKT REZIDUA ANTIBIOTIKA U MLEKU¹

Zora Mijačević, Snežana Bulajić, D. Nedić²

Sadržaj: Rezidue veterinarskih lekova u namirnicama animalnog porekla su posledica nepoštovanja perioda karence, zatim predoziranja antibiotika, što rezultira iz povećane doze leka, učestalije frekvencije tretmana ili nepravilnog načina administracije. Treći način predstavlja mešanje mleka koje sadrži antibiotike sa mlekom bez antibiotika, što povećava rizik prisustva rezidua antibiotika u zbirnom mleku.

Prisutne rezidue antibiotika i u mleku mogu uticati na inhibiciju rasta bakterija mlečne kiseline, smanjenje njihovih fizioloških osobina, stvaranje kiselosti i arome ili na promene morfoloških karakteristika bakterija, što određuje tehnološku sigurnost. Mnogobrojnim ispitivanjima je utvrđeno da je tehnološka sigurnost za β -laktamske antibiotike 2-3 puta iznad toksikološke sigurnosti za jogurtnu kulturu i do 1000 veća za mezofilne kulture za proizvodnju sira.

U ovakvim uslovima proizvodnje moguće je dobiti tehnološki ispravan proizvod, ali ovaj proizvod je higijenski neispravan i predstavlja proizvod visokog rizika po zdravlje ljudi.

Ključne reči: antibiotska razistencija, aktivnost bakterija mlečne kiseline, toksikološka i tehnološka sigurnost.

Uvod

Rezidue veterinarskih lekova u namirnicama animalnog porekla su posledica nepoštovanja perioda karence, zatim predoziranja antibiotika što rezultira iz povećane doze leka, učestalije frekvencije tretmana ili nepravilnog načina administracije. Treći način predstavlja mešanje mleka koje sadrži antibiotike sa mlekom bez antibiotika, što

¹ Pregledni rad (Review paper)

² dr Zora Mijačević, redovni profesor, Mr Snežana Bulajić, asistent, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, Bulevar JNA 18, dr Drago Medić, Ministarstvo za poljoprivredu Republike Srpske

povećava rizik prisustva rezidua antibiotika u zbirnom mleku (Mijačević i sar. 2001a, 2001b).

Toksikološka ocena rezidua pokazuje da su molekuli antibiotika i sulfonamida male toksičnosti (Vuković i sar 1998, Teodorović i sar 2003). Suprotno tome, rezidue antimikrobnih supstanci mogu modifikovati mikrofloru digestivnog trakta, narušavanjem ekobalansa, što može dovesti do ekspresije patogenih i oportunističkih bakterija. U poslednje vreme se posebna pažnja posvećuje pojavi rezistentnih bakterija, i mogućnost da se stečena rezistencija prenese i na druge bakterije u okruženju (Dasen 2000). Pojava rezistentnih sojeva bakterija zahteva otkrivanje novih antibiotika ili povećanje doze već poznatih antibiotika, tako da se krug upotrebe antimikrobnih sredstava stalno povećava. Problem prisustva rezidualnih količina antibiotika u namirnicama danas se posmatra sa aspekta prenosa rezistencije na patogene i oportunistički patogene mikroorganizme, a namirnice nisu samo prenosioci ovih mikroorganizama nego se u namirnicama zbog prisustva različitih količina rezidua i mikroorganizana stavara mogućnost unakrsne rezistencije, koja najčešće dovodi do neuspeha terapije kod ljudi. Mnogi autori poslednjih godina ispituju rezistenciju kod mikroorganizama izolovanih iz namirnica (Teuber i sar. 1996, Mijačević i sar 2001c).

Pre svega produkcija namirnica iz termički neobrađene sirovine kao što su sirevi od sirovog mleka, sirove kobasice mogu biti nosioci rezistentnih bakterija. Što je veće opterećenje sa bakterijama nekog proizvoda, veća je i mogućnost da u ovom okruženju postoje bakterije koje mogu preneti rezistentni gen. Ovaj mikrobiološki efekat je ujedno i razlog uspostavljanja modela maksimalno dozvoljenih količina rezidua (Maximum Residue Limits - **MRLs**, EU or Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Food) odnosno sigurnosno/tolerantnog nivoa antimikrobnih supstanci (safe/tolerance levels; Food and Drug Administration, USA, Canada). Većina farmaceutskih kompanija koncept maksimalno dozvoljenih količina rezidua uspostavljaju na osnovu određivanja minimalne inhibitorne koncentracije (Minimum Inhibitory Concentration)

Status datih limita za rezidue antimikrobnih supstanci je različit, neki su konačni, drugi preliminarni.

Poseban problem u uspostavljanju limita za rezidue antibiotika predstavlja činjenica da se oni sve češće određuju na osnovu nivoa osetljivosti analitičke metode, a ne na osnovu sprovedenih toksikoloških

studija i procene rizika. Pored toga, uključivanje mnogih organizacija u zakonsku proceduru otežava standardizaciju kontrole i harmonizaciju tolerantnog nivoa rezidua antimikrobnih supstanci na internacionalnom nivou. Iako se može pretpostaviti da su razlike u tolerantnim nivoima posledica procene rizika sa aspekta bezbednosti takve hrane po zdravlje potrošača, daleko češće su razlike posledica specifičnih karakteristika same antimikrobne supstance, i izbora sigurnosnih faktora pri proceni rizika i vrednosti unosa takve namirnice, kao i izbora target analita koji se koristi u monitoring programu. Iz ovih razloga predlaže se da prihvatljivi dnevni unos (Acceptably Daily Intake-ADI), a ne MRLs bude parametar na osnovu koga će procenjivati bezbednost hrane.

Prisutne rezidualne količine antibiotika i sulfonamida u mleku mogu uticati na inhibiciju rasta bakterija mlečne kiseline, ili na smanjenje njihovih fizioloških osobina, stvaranje kiselosti i arome - tehnološki aspekt (Mijačević i sar. 2001a, 2001b, 2002)

Kako je proizvodnja fermentisanog mleka i sira značajno zastupljena u mlekarskoj industriji (14 miliona tona sira i 100 miliona tona fermentisanog mleka godišnje), mnogi autori su ispitivali osetljivost bakterija mlečne kiseline na β -laktamske antibiotike koji se u mleku najčešće i nalaze jer su posledica lečenja mastitisa (Mijačević i sar. 2000, 2001d)

Ako se posmatra aktivnost mešovite jogurtne kulture u prisustvu različitih količina β -laktamskih antibiotika u mleku, zapažaju se kako morfološke, tako i promene fizioloških funkcija, odnosno delimična ili potpuna inhibicija kišljenja (Mijačević i sar. 2001e), što je prikazano u tabeli 1.

Tabela 1. Uticaj rezidualnih količina β -laktamskih antibiotika u mleku na aktivnost mešovite jogurtne kulture

Table 1. The influence of residual amounts of β -lactams in milk on the mixed yoghurt culture activity

Koncentracija / Concentration ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Rezultat / Result	Autori / Authors
3	Razlika u pH, promena u konzistenciji i ukusu / pH difference, consistency and flavour change	Holec i sar. 1964
4	Promene na laktobacilima, produžetak koagulacije za 20-30 minuta / Changes on <i>Lactobacilli</i> , coagulation extend in 20- 30 mins	Kondratenko i sar. 1978
63	Promena morfologije koka, zadebljanja / Morphology change of <i>Cocci</i> , nubs	Jakimov 1970
126	Promena morfologije štapića / Morphology change of <i>Bacilli</i>	Jakimov 1970
5-50	50-80% inhibicija stvaranja kiseline / 50-80% inhibition of acid formation	Waes 1974
10-200	Mane proizvoda / Product defects	Cox i sar. 1978
150	Inhibicija kišljenja i stvaranja acetaldehida / Inhibition of acidifying and acetaldehyd formation	Mayra – Makinen 1993
100-400	50-80% inhibicija kišljenja / 50-80% inhibition of acidifying	Waes 1974

Uticaj rezidualnih količina β -laktamskih antibiotika u mleku na aktivnost sirarskih kultura prikazana je u tabeli 2.

Tabela 2. Uticaj rezidualnih količina β -laktamskih antibiotika u mleku na aktivnost mešovite sirarske kulture

Table 2. The influence of residual amounts of β -lactams in milk on the mixed cheese culture activity

Koncentracija / Concentration ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Rezultat / Result	Autori / Authors
100	Mane proizvoda / Product defects	Feagan i sar 1962
90-150	50-80% inhibicija stvaranja kiseline / 50-80% inhibition of acid formation	Waes 1974
1000-2500	50-80% inhibicija stvaranja kiseline / 50-80% inhibition of acid formation	Waes 1974
3750	Inhibicija startera / Starter inhibition	Schiffmann 1992

antibiotika u mleku na aktivnost
antibiotika u mleku na aktivnost
milk on the mixed yoghurt

	Autori / Authors
usu / ge	Holec i sar. 1964
gulacije	Kondratenko i sar. 1978
nd in 20-	Jakimov 1970
	Jakimov 1970
	Waes 1974
	Cox i sar. 1978
da / ormation	Mayra – Makinen 1993
	Waes 1974

antibiotika u mleku na
antibiotika u mleku na aktivnost
milk on the mixed cheese

	Autori / Authors
	Feagan i sar 1962
	Waes 1974
	Waes 1974
	Schiffmann 1982

Na osnovu mnogobrojnih navoda iz literature potvrđeno je da su pojedini sojevi bakterija mlečne kiseline kao mono kulture (*St. thermophilus* i *L. bulgaricus*) osetljiviji na prisustvo rezidua β -laktamskih antibiotika u mleku nego mešovite kulture istih mikroorganizama. Tehnološka sigurnost za jogurtu kulturu je u pravilu dva do tri puta iznad toksikološke sigurnosti. Tehnološka sigurnost određena za β -laktamske antibiotike, a u odnosu na bakterije mlečne kiseline koje se koriste u proizvodnji sireva značajno je veća (i do 1000 puta) od toksikološke sigurnosti.

Bakterije roda *Enterococcus* (prethodno "fekalna" ili Lancefield-ova grupa D streptokoka) su ubikvitarni mikroorganizmi, danas imaju značajno mesto u mikroflori tradicionalnih sireva. Dominantni habitat enterokoka predstavlja gastrointestinalni trakt ljudi i životinja. Usled njihove tolerancije na visoke temperature i mogućnosti preživljavanja pod nepovoljnim uslovima sredine, enterokoke mogu kolonizovati različite niše. Dosada su se veoma često razmatrali kao indikatori fekalne kontaminacije namirnica, odnosno pokazatelji sanitarnih uslova proizvodnje. Enterokoke se u velikom broju uobičajeno javljaju u povrću, biljnom materijalu i namirnicama, posebno animalnog porekla, kao što su fermentisane kobasice i sirevi. Poznato je da enterokoke imaju ulogu u razvoju organoleptičkih karakteristika tokom procesa zrenja sireva, a koriste se i kao komponente starter kultura u proizvodnji sira (*Giraffa i sar. 1997*). Pored toga, pojedine enterokoke izolovane iz namirnica poseduju brojne korisne biotehnološke karakteristike (produkcija bakteriocina, probiotska svojstva), čime se opravdava njihova primena u proizvodnji fermentisanih proizvoda.

Tokom zadnje dve dekade, enterokoke, na koje se prethodno gledalo kao na organizme sa minimalnim kliničkim značajem, javljaju se kao važni patogeni u bolničkim sredinama kod imunokompromitovanih osoba i u odeljenjima intenzivne njege.

Virulencija enterokoka je u velikoj meri osnažena njihovom visokom rezistencijom na uobičajeno primenjive antibiotike. Rezistencija na antibiotike, intrinzična ili stečena, čini enterokoke efektivnim oportunistima u slučaju nosokomijalnih infekcija (*Bulajić i sar 2003, 2004*).

Enterokoke pokazuju intrinzičnu rezistenciju na cefalosporine, penicilamide, mnoge β -laktame i aminoglikozide (*Morrison i sar. (1997), Murray (1990), Moellering (1990), Leclercq (1997)*). Pored ove konstitutivne rezistencije, enterokoke imaju stečene genetske

determinante, na osnovu kojih ostvaruju rezistenciju na sve dosada poznate klase antibiotika, uključujući hloramfenikol, tetracikline i glikopeptide. Najveći rizik koji proizlazi iz stečene rezistencije jeste taj što je ona velikim delom prenosive prirode.

Postojeći podaci o rezistenciji na antibiotike među enterokokama izolovanih iz namirnica, otvaraju pitanje njihova ulaska u lanac hrane i time potencijalnu ugroženost ljudi. Postoji jasan i snažan epidemiološki dokaz o vezi između korišćenja antibiotika u humanoj medicini i stočarskoj proizvodnji, i pojave, širenja i perzistencije rezistentnih sojeva u namirnicama animalnog porekla (*Van den Bogaard, (2000), Witte (2000)*). Pored toga, namirnice koje su opterećene rezistentnim sojevima enterokoka mogu služiti kao rezervoar antibiotske rezistencije.

Rezistentne bakterije, koje su izolovane iz namirnica, u razvoju svoje rezistencije morale su doći u kontakt sa antibiotikom ili su genetski materijal dobile od bakterija koje su taj kontakt ostvarile. Nepridržavanjem načela pogonske higijene, pri proizvodnji namirnica, moguće je da rezistentni mikroorganizmi preko namirnica stignu do ljudi.

Prenos rezistencije je najčešće konjugacijom. Da bi došlo do prenosa rezistencije domaćin koji ima rezistentni gen mora doći u kontakt sa bakterijama u digestivnom traktu čoveka. Ovo se dešava direktno ili preko bakterija koje su kontaminirale namirnice. Sledeći primer može ovo da ilustrira. Primenom "dry cow therapy" dat je antibiotik imm. Prema *Levy (1997)* razvijaju se rezistentne bakterije. Ove bakterije dospevaju u mleko početkom sledećeg laktacionog perioda. Takvo mleko se može koristiti i za pripremanje sireva od sirovog mleka, tako da se ove rezistentne bakterije nađu u siru i na kraju u digestivnom traktu čoveka. Prenos DNK odnosno rezistentnih gena, može da se desi u mleku, siru ili u digestivnom traktu čoveka.

Analogno prenosu uzročnika bolesti funkcioniše i širenje rezistentnih mikroorganizama. Putem kontakta, aerosola ili preko fekalija mogu se bakterije preneti između ljudi i životinja. Namirnice takođe mogu biti osnova za prenos rezistentnih bakterija.

Konzumiranjem namirnica sa rezistentnim mikroorganizmima, u digestivnom traktu se nastanjuju rezistentni mikroorganizmi koji gene rezistencije mogu da prenosu na mikrofloru koja tamo već postoji (*Mijačević i sar 2002a*).

Tabela 3. Primeri izolacije mikroorganizama rezistentnih na antibiotike iz namirnica /
Table 3. Examples of isolation of microorganisms resistant on antibiotics from food

Namirnice / Food	Poreklo / Origin	Mikroorganizam / Microorganism	Rezistencija* / Resistance	Referenca / Reference
sir / cheese	Švajcarska, Francuska / Switzerland, France	Enterokoke / <i>Enterococci</i>	Cm, Erm, Gm Lm, Pen, Rif, Tet, Vm	Teuber i sar. (1996)
sir / cheese	Švajcarska Italija Francuska / Switzerland, Italy, France	Stafilokoke / <i>Staphylococci</i>	Cm, Erm, Gm, Nm, Pen, Rif, Tet	Teuber i sar. (1996) Perreten i sar. (1997b)
Meki sirevi / Soft cheese	Francuska / France	Lactococcus lactis	Cm, Sm, Tet	Perreten i sar. (1997b)
Površina sira / Cheese surface	Švajcarska / Switzerland	enterobakterije / <i>Enterobacteriaceae</i>	Amp, Ctx, Km, Nm, Rif, Sm, Tet	Gianotti (1999)

*Ampicillin (Amp), Cefotaxim (Ctx), Cephalothin (Ce), Chloramphenicol (Cm), Erythromycin (Erm), Gentamicin (Gm), Kanamycin (Km), Methicillin (Met), Neomycin (Nm), Norfloxacin (Nf), Oxacillin (Ox), Penicillin (Pen), Rifampicin (Rif) Streptomycin (Sm), Tetracycline (Tet) Vancomycin (Vm)

Kako bi se pritisak rezistentnih gena smanjio, neophodno je provesti neke pripreme. Polazeći od činjenice da je primenom antibiotika u poboljšanju rasta u uzgoju životinja i ribe moguće prouzrokovati jaki selekциони pritisak, od 1. januara 1999. god. u Švajcarskoj AMWF ne dopušta, a u EU se od kraja juna 1999. zabranjuje dodavanje određenih antibiotika kao stimulatora rasta i prirasta. U tabeli 4 prikazani su zabranjeni antibiotici, kod kojih se može pojaviti unakrsna rezistencija na supstance koje se koriste u humanoj medicini.

enciju na sve dosada
nikol, tetracikline i
e rezistencije jeste taj
e među enterokokama
ulaska u lanac hrane i
snažan epidemiološki
humanoj medicini i
cije rezistentnih sojeva
ogaard, (2000), Witte
rezistentnim sojevima
rezistencije.

t namirnica, u razvoju
antibiotikom ili su
taj kontakt ostvarile.
proizvodnji namirnica,
namirnica stignu do ljudi.

jom. Da bi došlo do
ni gen mora doći u
veka. Ovo se dešava
le namirnice. Sledeći
cow therapy" dat je
e rezistentne bakterije.
e sledećeg laktacionog
pripremanje sireva od
nađu u siru i na kraju
sno rezistentnih gena,
tu čoveka.

cioniše i širenje rezis-
kola ili preko fekalija
ja. Namirnice takođe
mikroorganizmima, u
roorganizmi koji gene
oja tamo već postoje

Tabela 4. Antibiotici koji se koriste za poboljšanje rasta u uzgoju životinja i riba, njihovi mehanizmi delovanja kao i nastajanje unakrsne rezistencije sa hemoterapeutičima koji se primenjuju u humanoj medicini (Witte i sar (1999), Anadon i sar. (1999), Alderman i sar (1998))

Tabela 4. Antibiotics used in growth improving in animal and fish breeding, their activity mechanism as well as forming of opposite resistance with hemotherapeutics used in human medicine (Witte et all (1999), Anadon et all (1999), Alderman et all (1998))

Primena u uzgoju životinja / Application in animal breeding	Inhibicija / Inhibition	Unakrsna rezistencija / Opposite resistance	Zabrana (EU) ¹ / EU prohibition
avoparcin	Sinteza zida ćelije / wall cell synthesis	Glikopeptid (vankomicin)	1997
Olaquinox	Sinteza DNA / DNA synthesis		1999 ²
Carbadox	Sinteza DNA / DNA synthesis		1999 ²
Tylosin	Sinteza proteina / protein synthesis	MLS ³	1999
Bacitracin	Sinteza zida ćelije / wall cell synthesis		1999
Spiramicin	Sinteza proteina / protein synthesis	Lincosamidi Streptogramini	1999
Virginamycin	Sinteza proteina / protein synthesis	Makrolidi Lincosamidi	1999
Primena u uzgoju ribe / Application in fish breeding			
Oksitetraacyklin	Sinteza proteina / protein synthesis	Tetracyklin	
Amoxycillin	Sinteza zida ćelije / wall cell synthesis	Ampicillin	
Trimethoprim-sulphadiazin	Sinteza folne kiseline / folic acid synthesis	Sulfonamid Trimethoprim	

¹ antibiotici koji pospešuju rast su u Švajcarskoj zabranjeni od 1.1.1999.god. / antibiotics for growth improving are forbidden in Switzerland since 1.1.1999.

² planira se / in plan

³ MLS: Makrolidi, linkozamidi, streptogramini

Zaključak

Na osnovu literaturnih podataka može se zaključiti da ne postoji nimalo sumnje da se distribucija bakterija sa prenosivim elementima rezistencije mora izbeći. Mere predostrožnosti podrazumevaju korišćenje odgovarajućih starter kultura i odgovarajućih supstrata (pasterizovano

mleko) za pro
promotora rasta
unakrsne reziste

TOXICO

Antibiot
milk is not w
administration
of antibiotics
improven route
is contaminated
acid bacteria, th
and aroma pro
sulfonamides, v
extensive exam
for β -lactams 2
culture, and 10
cheese making
technological s
and from that as

Key wor
toxicological an

1. ALDERMA
aquaculture
consumer h
2. ANADON,
of antimicro
regulatory a

mleko) za procese fermentacije, kao i zabranu korišćenja antibiotika kao promotora rasta, posebno preparata kod kojih se uspostavlja mehanizam unakrsne rezistencije.

TOXICOLOGICAL AND TECHNOLOGICAL ASPECTS OF ANTIBIOTIC RESIDUES IN MILK

Zora Mijačević, Snežana Bulajić, D. Nedić

Summary

Antibiotics enter the milk supply in three principal ways: 1) when milk is not withheld for the appropriate time period following the administration of antibiotics in lactating cows; 2) through extra-label use of antibiotics (i.e. increased dose, increased frequency of treatment, unproven route of administration); 3) through accidental transfer of milk is contaminated with antibiotics in the bulk milk. The activity of lactic acid bacteria, their psychological and morphological characteristics, acid and aroma producing are influenced by residues of antibiotics and sulfonamides, which determined the technological safety. On the base of extensive examinations it was determined that the technological safety for β -lactams 2-3 times above toxicological safety (MRL) for yoghurt culture, and 1000 times above MRL-level for mesophilic cultures used in cheese making. In that production conditions it was possible to get technological safe product, but hygienic requirements were not fulfill, and from that aspect represented the risk for human health.

Key words: antibiotic resistance, activity of lactic acid bacteria, toxicological and technological safety, food

Literatura

1. ALDERMAN, D.J., HASTINGS, T.S. (1998): Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance- potential for consumer health risks. *Int. J. Food Sci. Technol.* 33, 139-155
2. ANADON, A., MARTINEZ-LARRANAGE, M.R. (1999): Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: regulatory aspects. *Livestock Production Science* 59, 183-198

- mleku - metode. Zbornik radova "Savremeni trendovi u mlekarstvu", Vrnjačka Banja, str. 156-167
17. MIJAČEVIĆ, ZORA., BULAJIĆ SNEŽANA: (2001b) Principi integrisanog sistema detekcije rezidua antibiotika i sulfonamida u mleku – kontrola pojedinačnog mleka. Zbornik radova "Mastitis i kvalitet mleka", Vrnjačka Banja, str. 85-93
18. MIJAČEVIĆ ZORA, BULAJIĆ SNEŽANA, NEDIĆ D.: (2001c) Namirnice- izvor rezistentnih sojeva mikroorganizama. Prehrambena industrija- mleko i mlečni proizvodi, Vol 12 (1-2) 70-74
19. MIJAČEVIĆ ZORA, TEODOROVIĆ V.: (2001d). Rezidue veterinarskih lekova u namirnicama animalnog porekla. zbornik radova i kratkih sadržaja 13 savetovanja veterinarara srbije , zlatibor, 107-114
20. MIJAČEVIĆ ZORA, BULAJIĆ SNEŽANA, NEDIĆ D. (2001e): Uticaj rezidua antibiotika i sulfonamida na aktivnost bakterija mlečne kiseline. Prehrambena industrija- mleko i mlečni proizvodi, Vol 12 (1-2) 31-34
21. MIJAČEVIĆ ZORA, BULAJIĆ SNEŽANA, NEDIĆ D.:(2002)Uticaj rezidua sulfonamida u mleku na fermentaciju jogurtne kulture Prehrambena industrija- mleko i mlečni proizvodi, Vol.13 (1-2) 24-27
22. MIJAČEVIĆ ZORA, BULAJIĆ SNEŽANA: (2002a) Rezistencija na antibiotike: Nova dimenzija u mikrobiologiji namirnica. Zborniok predavanja XXIII Seminara za Inovacije veterinarara, Beograd, februar 11-14, str. 19-25
23. MORRISON, D., WOODFORD, N. AND COOKSON, B.(1997): Enterococci as emerging pathogens of humans. J. Appl. Microbiol. Suppl. 83, 89-99
24. MURRAY, B.E. (1990). The life and times of the Enterococcus. Clin. Microbiol. Rev. 3, 46-65
25. MOELLERING, R.C.(1990): The enterococci: an enigma and a continuing therapeutic challenge. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.Dis. 9, 73-74
26. FERRETEEN, V., KOLLOFFEL, B., TEUBER, M. (1997): Conjugal transfer of the Tn916-like transposon TnFO1 from Enterococcus faecalis isolated from cheese to other Gram-positive bacteria. System. Appl. Microbiol. 20, 27-38

27. SCHIFFMANN, A. P. (1992): *Methodische und rechtliche Probleme beim Nachweis von Hemmstoffen in Milch*. Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover
28. SUHREN, G. (1996): *Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte* 48 (2) 131-149
29. VAN DEN BOGAARD, A.E. AND STOBBORINGH, E.E. (2000): Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int.J.Antimicrob.Agents* 14, 327-335
30. TEODOROVIĆ V., MIJAČEVIĆ ZORA, (2003): *Upravljanje otpornosti veterinarskih lekova u namirnicama animalnog porekla, sa posebnim osvrtom na hloramfenikol*. Zbornik predavanja XXIV Seminarske inovacije znanja veterinara, Beograd 97-106
31. TEUBER, M., PERRETTEN, V., WIRSCHING, F. (1999): Antibiotikumresistente Bakterien: eine neue Dimension in der Lebensmittelmikrobiologie. *Lebensmittel-Tehnologie* 29, 110-119
32. VUKOVIĆ I., SPIRIĆ AURELIJA, MIJAČEVIĆ ZORA, TEODOROVIĆ V.: (1998): *Strane materije u namirnicama animalnog porekla- stanje i problemi*, Zbornik radova VII Kongresa veterinara Jugoslavije, Beograd 183-195
33. WAES, G., NAUDTS, M. (1974): *Revue de l'Agriculture* 48, 737-737
34. WITTE, W. (2000). Selective pressure by antibiotic use in livestock. *Int. J. Antimicrob.Agents* 16 (Suppl.1), S19-S24
35. WITTE, W., KLARE, I., WERNER, G. (1999): *Einsatz von Antibiotika als Leistungsförderer in der Tiermast und die Folgen für die Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern bei Menschen*. *Fleischwirtschaft* 79, 90-94.