

**Alternatives of zinc oxide
in piglet diets****Literature review**

N. Hetényi

Állatorvostudományi Egyetem,
Állattenyésztési,
Takarmányozástani
és Laborállat-tudományi Intézet,
Takarmányozástani és Klinikai
Dietetikai Tanszék,
H-1078 Budapest, István u. 2.

e-mail: hetenyi.nikoletta@univet.hu

A cink-oxid alternatívái a malacok takarmányozásában

Irodalmi összefoglaló

Hetényi Nikoletta

TAKARMÁNYOZÁSTAN

ÖSSZEFOGLALÁS

A malacok választás utáni hasmenése az állatorvosi költségek, a romló termelési mutatók és az esetleges elhullás miatt jelentős gazdasági kárt okozhat. A kórkép megelőzésére a sertéságazatban széles körben használták a nagy dózisú (2500–3000 mg/kg) ZnO-ot, amit azonban 2022. június 26. óta tilos alkalmazni az Európai Unióban, tehát a ZnO-ot tartalmazó állatgyógyászati készítmények engedélyeit visszavonták. Emiatt, továbbá a hasmenés kezelésére használt antibiotikumfelhasználás visszaszorítása érdekében előtérbe kerülnek az alternatív eszközként használható takarmánykiegészítők. A szerző szakirodalmi összefoglalójának célja ezen módszerek ismertetése a gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából.

SUMMARY

Based on the FAO-OECD 2019–2028 projections, pork remains the main animal-origin protein source both in developed and developing countries. Post-weaning diarrhoea – which occurs during the first two weeks after weaning – is one of the most important health issues in pig production. It leads to lower body weight gain, increased mortality and economic losses due to medical treatment. The main aetiological agent is enterotoxigenic *E. coli* (K88). In the European Union administration of medical level of ZnO (2500–3000 mg/kg) was banned in June 2022. Therapeutic doses of ZnO played a key role in prevention due to its antimicrobial effect and positive impact on the whole gastrointestinal tract. The most important reasons for this decision were the pollution of the environment and the increased risk of antimicrobial resistance. Thus, novel strategies are needed to manage post-weaning diarrhoea in piglets.

In recent years, several *in vitro* and *in vivo* methods have been investigated to prevent post-weaning diarrhoea. Among these probiotics, prebiotics, and organic acids are well known. While others such as plant extracts, essential oils, bacteriophages, nano zinc particles, or antimicrobial peptides are less likely to be used in the pig industry due to excessive costs and lack of practical application.

This review summarises the most important feed additives which may help to reduce the incidence of post-weaning diarrhoea, thus reducing antibiotic use. However, the efficacy of these methods depends on several factors such as additive dose, feed composition, management, and health status of the pigs. Dietary methods such as increased fibre or reduced protein content of diet are not addressed in this review. Efficient alternatives to the therapeutic dose of ZnO are probably the combinations of different tools and strategies.

A sertéshús a fejlett és a fejlődő országok esetében is a legfontosabb fehérjeforrások közé tartozik és a FAO–OECD 2019–2028-as előrejelzése alapján a jövőben is megőrzi ezt a szerepét [1]. A gazdaságos termelés szempontjából meghatározó a malacok választás utáni hasmenésének megelőzése, ill. súlyosságának csökkentése. A modern sertéstenyésztésben 21–28 napos választást alkalmaznak. A választás önmagában is stresszforrás, ami mellett egyéb, a hasmenés kialakulásának kedvező körülmények is fennállnak [2, 3]. Ezek közé tartozik a takarmány fizikai formájának megváltozása és a gyomor renyhe sósavtermelése, ami ebben az életkorban élettani jelenség. Az utóbbi állapot egyik következménye, hogy a kórokozó baktériumok túlélnek a gyomorban és elérik a vékonybelet [4–6]. Kóroktani szempontból legfontosabb az enterotoxikus *E. coli* (K88) [7, 8]. A hasmenés akár elhulláshoz is vezethet, kevésbé súlyos esetekben pedig antibiotikumkezelés szükséges, amelyet az antibiotikumrezisztencia növekvő előfordulása miatt minimalizálni kell. A kórkép megelőzésére a sertéságazatban széles körben használták a nagy dózisú (2500–3000 mg/kg) ZnO-ot, amit azonban 2022. június 26. óta tilos alkalmazni az Európai Unióban, tehát a ZnO-ot tartalmazó állatgyógyászati készítmények engedélyeit visszavonták [9]. Mindezek miatt szükségessé vált a hatékony és gyakorlatban is alkalmazható alternatívák keresése [7, 8, 10]. Az összefoglaló célja, hogy bemutassa azon takarmánykiegészítőket, amelyek alkalmasak lehetnek erre. Az áttekintés nem tér ki a takarmány összetételét célirányosan megváltoztató (pl.: fehérjetartalom csökkentése, nyersrost- és aminosav-kiegészítés), ill. az immunrendszer működésére ható módszerekre (pl.: immunglobulinok, vakcinák).

A sertéshús a fejlett és a fejlődő országok esetében is a legfontosabb fehérjeforrások közé tartozik

2022. június 26. óta tilos nagy dózisú ZnO etetése az Európai Unióban

A NAGY DÓZISÚ CINK-OXID HATÁSAI

A választás utáni hasmenés megelőzésére adagolt terápiás dózisú ZnO-ot jellemzően közvetlenül a választás után adagolták 14 napon át [11]. A ZnO javítja a bélsár minőségét, csökkenti a választás utáni hasmenés előfordulását és az elhullások számát. Emellett javul a malacok testtömeg-gyarapodása, az emésztési folyamatok hatékonysága és a takarmányfelvétel is [11–14]. Egyéb cink származékok (pl.: cink-szulfát, cink-klorid, cink-metionin, cink-lizin) terápiás dózisú adagolásáról és annak hatásairól még kevés információ áll rendelkezésre [6, 14–18].

A ZnO összetett hatásmechanizmussal rendelkezik. Növeli a bélboholy/kripta arányt és az okkludin membránfehérje szintjét, valamint serkenti a bélhámsejtek osztódását. A bélhámsejtek közötti kapcsolat („tight junction”) erősítésével csökkenti a sejtek közötti tér átjárhatóságát [6, 19]. A fémmegkötő kapacitású metallothionein szintjének növelése által pedig antioxidáns tulajdonságú [20]. A nagy dózisú ZnO fokozza a szabadgyökképződést, amely károsítja a baktériumok sejtfalát, hozzájárulva ezzel az antibakteriális hatáshoz [21].

Antimikrobiális hatását elsősorban Gram-pozitív baktériumokkal szemben fejti ki [6, 22]. A ZnO-kiegészítésben részesült malacok bélfloájára több coliformot és enterococust, de kevesebb tejsavtermelő baktériumot tartalmazott, mint a kontrollcsoporté [23]. Más vizsgálatban nem találtak eltérést a bélsárban található coliform baktériumok számában [24]. *In vitro* mérések alapján a hasmenés megelőzésében a ZnO közvetlen antimikrobiális hatásának kisebb a jelentősége. Viszont védi a bélhámsejteket az enterotoxikus *E. coli* károsító hatásaitól azáltal, hogy gátolja a baktériumok adhézióját [25]. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok alapján bizonyított, hogy csökkenti a gyulladáskeltő citokinek mennyiségét is [25–27]. Ezen túlmenően a cink szerepet játszik az immunrendszer fejlődésében és működésében. Cinkhiány esetében csökken a macrophagok fagocitáló képessége, továbbá hatással van a természetes ölüsejtek, a T-reg sejtek számára és a T-helper sejtek differenciálódására is [28–30].

A terápiás dózisú ZnO fokozza a malacok gyomrában a grehlin hormon termelését, amely – azon keresztül, hogy növeli az inzulinszerű növekedési faktor és a

A ZnO leginkább Gram-pozitív baktériumokkal szemben hat

kolecisztokinin termelést – hozzájárul az izomépítéshez és fokozza a takarmányfelvételt [31]. A táplálóanyagok emészthetőségét is javítja, azáltal, hogy több emésztőenzim (tripszin, kimotripszin, karboxipeptidáz) termelődik [32].

A ZnO hozzájárulhat antibiotikumrezisztenciagének terjedéséhez

A TERÁPIÁS DÓZISÚ CINK-OXID BETILTÁSÁNAK OKAI

Elsőként említhető, hogy habár a terápiás dózisú ZnO alkalmazásával megelőzhető a választás utáni hasmenés és ezáltal csökken a kezelésre felhasznált antibiotikum mennyisége, ez a módszer mégis hozzájárul az antibiotikumrezisztenciagének terjedéséhez [6, 8, 33, 34]. Kedvezőtlen élettani hatású interakciók is felléphetnek a terápiás dózisú ZnO használat esetében. Ilyen, hogy a ZnO ronthatja a fitáz enzim aktivitását, ami egy gyakran alkalmazott enzimkiegészítő az abrakintenzíven takarmányozott haszonállatok takarmányában. Így a fitin-foszfát kötésben maradása miatt akár foszforhiány is felléphet, valamint a nem felszívódott foszfor a bélsárral ürülve környezetszennyező hatású. A ZnO nagy savkötő kapacitással rendelkezik, így a malactakarmányokban adalékként használt szerves savak antagonistája [35, 36]. Környezetvédelmi szempontok is szerepet játszottak a tiltás elrendelésében. A nagy dózisú ZnO alkalmazása 30%-kal növeli a Zn-ürítés mértékét a bélsárral, ami akár a trágya határérték feletti cinktartalmához is vezethet, szennyezve a termőföldeket és a talajvizet [6, 35, 37, 38]. A nem megfelelő tisztaságú ZnO kadmiummal lehet szennyezett. Az állati eredetű élelmiszerekben így felhalmozódó nehézfém a fogyasztók számára is egészségkárosító lehet és a nehézfém tartalmú trágya a környezetet is szennyezi [39].

A TERÁPIÁS DÓZISÚ CINK-OXID KIVÁLTÁSA

Számos módszer alkalmazásával csökkenthető a választási időszakban elforduló hasmenés kialakulása, ill. annak súlyossága (1. táblázat). Ezek közé tartoznak az optimális tartási körülmények biztosítása, a stresszcsökkentés, valamint a nagyobb rosttartalmú és kisebb fehérjetartalmú takarmány etetése a választás utáni időszakban [40–42]. Jelen összefoglaló nem tér ki ezen tényezők bemutatására.

1. TÁBLÁZAT. A malacok választás utáni hasmenésének megelőzési lehetőségei [8]

TABLE 1. Modes of action to prevent post-weaning diarrhoea in piglets [8]

Stabil bélflóra kialakítása	Emésztőrendszer érési folyamatainak támogatása*	Patogén baktériumok gátlása/számuk csökkentése	Hasznos bélbaktériumok támogatása	Immunválasz befolyásolása
Probiotikumok	Szilárd takarmány etetése a választás előtt (creep feeding)	Szerves savak Növényi hatóanyagok	Probiotikumok	Tejpótló tápszer
Prebiotikumok			Prebiotikumok	Probiotikumok
Synbiotikumok	Rostkiegészítés	Antimikrobiális fehérjék Bakteriofágok	Synbiotikumok	Immunglobulinok
	Tejpótló tápszer	Probiotikumok		Vakcinák
		Rostkiegészítés		Antimikrobiális fehérjék
		Single-domain antitestek (Single-domain antibodies, Nanobody)		Növényi kivonatok
				Algák
				Aminosavak

*bélflóra támogatása, emésztőenzimek aktivitásának fokozása

Kísérleti eredmények alapján takarmánykiegészítők széles köre alkalmas lehet a terápiás dóziszú ZnO kiváltására

Kísérleti eredmények alapján takarmánykiegészítők széles köre alkalmas lehet a terápiás dóziszú ZnO kiváltására, habár ezek nagyüzemi alkalmazása nehézségekbe ütközhet [6, 8, 10]. A 2. táblázatban szereplő módszerek kísérleti eredmények alapján hatékonyak a választás utáni hasmenés megelőzésére, de kevés összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésre a terápiás dóziszú ZnO-dal, ill. bizonyos adalékanyagok (pl.: növényi kivonatok) esetében azok minősége befolyásolja a hatáserősséget.

2. TÁBLÁZAT. A legfontosabb cink-oxid helyettesítők előnyei és hátrányai [6]

TABLE 2. Advantages and disadvantages of the main zinc oxide alternatives [6]

Cink-oxid helyettesítő	Előny	Hátrány
Szerves savak	Erős antimikrobiális hatás. Akár a terápiás dóziszú ZnO kiváltására is alkalmas lehet. Gyomor savassága és táplálóanyagok emészthetősége ↑. Növekedési ütem ↑. VUH* ↓. Káros coliformok ↓. Gyulladás ↓. Bélmorfológia javítása.	Kevés ZnO-dal összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésre. A különböző szerves savak eltérő hatásúak.
Esszenciális olajok és természetes összetevők	Erős antioxidáns, antimikrobiális és gyulladás-csökkentő hatás. Növekedési ütem ↑. Táplálóanyagok emészthetősége ↑. VUH ↓. Káros coliformok ↓. Baktérium virulencia gén kifejeződése ↓. Bélmorfológia javítása.	Az egyes olajok/természetes összetevők hatékonysága jelentős eltérést mutat.
Polifenolokban gazdag kivonatok	Figyelemre méltó antimikrobiális hatás. Kelátképző kapacitás. Erős antioxidáns. VUH ↓. Baktérium virulencia gén kifejeződése ↓. Baktériumadhézió ↓. Baktériumtoxinek hatása ↓. Bélmorfológia ↑. Emésztőenzimek aktivitása ↑.	Kevés ZnO-dal összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésre. A polifenolok hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott.
Antimikrobiális fehérjék	Erős antimikrobiális hatás. Antibiotikum-rezisztencia ↓. Baktériumadhézió ↓. Növekedési ütem ↑. VUH ↓. Bélmorfológia javítása. Káros coliformok ↓. Immunválasz ↑.	Kevés ZnO-dal összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésre. Az antimikrobiális peptidok farmakokinetikája további vizsgálatokat igényel.
Tojássárga ellenanyag	Növekedési ütem ↑. VUH ↓. Baktériumadhézió ↓.	Kevés ZnO-dal összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésre. Költséges. Stabilitási problémák az emésztőrendszerben.
Fagyasztva szárított plazma	Növekedési ütem ↑. VUH ↓. <i>E. coli</i> kiürülési ideje ↓. Bélmorfológia javítása. Gyulladáskeltő citokinek ↓.	Kevés ZnO-dal összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésre. Költséges. Összetett technológiát igényel. Patogének lehetséges jelenléte.

*VUH = Választás utáni hasmenés

A 3. táblázat néhány példán keresztül mutatja be a pro- és prebiotikumok hatásmechanizmusát. A gyakorlati alkalmazás szempontjából meg kell különböztetni az Európai Unióban engedélyezett, engedélyre váró és csak kísérleti körülmények között vizsgált adalékanyagokat. Az engedélyezett takarmány-adalékanyagok nyilvántartása (European Union Register of Feed Additives, 2023.04.05. óta csak online elérhető [43]), tartalmazza az aktuális engedélyeket és azon adalékanyagok listáját,

3. TÁBLÁZAT. Pro- és prebiotikumok hatásai az egyes vizsgált paraméterekre [8]

TABLE 3. Effects of pro-and prebiotics on various parameters [8]

Módszer	Adagolás	Kísérleti fertőzés	Növekedési ütem	Emésztetőség	Bélsár állaga/hasmenés csökkenése	Bél-morfológia	Bél-microbiom
<i>Bacillus longum</i> subsp. <i>infantis</i>	1 × 10 ⁹ CFU/nap	<i>Salmonella</i> Typhimurium	NSZ	NM	NS	+	+
<i>Bifidobacterium lactis</i>	10 mL (1 × 10 ⁸ CFU/mL)	Nincs	NM	NM	+	+	NM
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1 × 10 ¹⁰ CFU/g majd 5 × 10 ¹⁰ CFU/g	<i>E. coli</i> K88	+	NM	+	NM	NM
<i>Lactobacillus plantarum</i>	2 × 10 ⁷ CFU/g takarmány	Nincs	+	NM	+	+	+
<i>Bacillus licheniformis</i> és <i>S. cerevisiae</i>	500 mg/kg	<i>E. coli</i> K88	+	+	+	+	+
Inulin	1%	Nincs	NSZ	+	NSZ	NSZ	NM
FOS + MOS	0,1% és 0,5%+0,5%	Nincs	+	+	+	NM	NM
Laktulóz	0,5 és 1%	Nincs	+	+	NSZ	NM	+
Laktulóz	1%	<i>E. coli</i> K88	+	NM	NSZ	+	+
Izomalto-oligoszacharid	0,6%	Nincs	NSZ	NSZ	+	NM	NM

NSZ = nem szignifikáns, + = pozitív hatás, NM = Nem mért, FOS = frukto-oligoszacharid, MOS = mannán-oligoszacharid

Szerves savakat régóta alkalmazzák a választás utáni időszakban

amelyeket rövidesen visszavonnak, vagy csak meghatározott időre engedélyeztek. Az adatbázist rendszeresen frissítik, így a szakembereknek folyamatosan nyomon kell követnie a változásokat. A ZnO kiváltására használható takarmány-adalékanyagok jellemzően a „Technológiai adalékanyagok”, az „Érzékszervi tulajdonságokat javító adalékanyagok” és „Az állattenyésztésben alkalmazott adalékanyagok” közé tartoznak. Más besorolás alá esnek az állatgyógyászatban használatos gyógyhatású készítmények (pl.: ayurvédikus termékek, illóolajok), amelyek nyilvántartásban vételét a NÉBIH Állatgyógyászati Termékek Igazgatósága végzi, ill. élelmiszer-termelő állatoknál való alkalmazás esetében szükség szerint elbírálja, hogy a készítmény besorolható-e a gyógyhatású termék kategóriába.

A szerves savakat (pl.: tejsav, citromsav, vajsav, hangyasav) régóta alkalmazzák a malacok takarmányozásában a választás utáni időszakban. Ezek az adalékok alapvetően a gyomor pH-rtékét csökkentve javítják a fehérjék emészthetőségét és a savasabb gyomortartalom antimikrobiális hatása visszaszorítja az *E. coli* mennyiségét. Ezáltal mérsékli a hasmenéses esetek előfordulását [6, 8, 44-46]. Védett (pl.: mikrokapszulázott) formában való alkalmazásuk lehetővé teszi, hogy az emésztőrendszer teljes szakaszában kifejtsék hatásukat. A szerves savak egy része további kedvező tulajdonságokkal is rendelkezik. A vajsav gyulladáscsökkentő, javítja az állatok ellenálló képességét és súlygyarapodásukat [6, 46, 47]. Szövettani vizsgálatok alapján az illózsírsavak fokozzák a bélhámsejtek osztódását, a bélbolyhok hosszát a jejunumban és az ileumban, valamint az okkludin kifejeződését és a mucin mennyiségét is növelik. A takarmánnyal adagolható közepes szénláncú zsírsavak (pl.: kaprilsav, laurinsav) szintén kifejtnek antimikrobiális hatást és a gyulladást okozó citokinek termelődését is csökkentik [8, 10, 46-50].

Probiotikumként leginkább tejsavtermelő baktériumokat, enterococcusokat, bifidobaktériumokat és élesztőt használnak

A különböző növényi kivonatoknak, illóolajoknak leginkább az antimikrobiális hatását kell kiemelni

A hidrolizált tannin a terápiás dózisú ZnO-dal megegyező hatékonysággal csökkentheti a választás utáni hasmenés előfordulását

A probiotikumok közül leginkább a tejsavtermelő baktériumokat (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *Clostridium butyricum*), az enterococcusokat (pl.: *E. faecalis*), bifidobaktériumokat (pl.: *Bifidobacterium animalis*) és az élesztőt (*Saccharomyces cerevisiae*) lehet kiemelni [6, 8, 10, 46, 51]. Többek között az általuk fermentációs végtermékeként előállított szerves savak csökkentik a pH-értéket és ezáltal az előző bekezdésben említett további kedvező tulajdonságokkal is rendelkeznek. A probiotikumokra is jellemző, hogy a bélflóra összetételére gyakorolt kedvező hatás mellett mérséklék a gyulladásos citokinek szintjét és fokozzák az okkludin termelődését. Több esetben igazolódott, hogy a probiotikumok meggátolják az *E. coli* kötődését a bélhámsejtekhez [6, 8, 10]. A probiotikus baktériumokhoz hasonlóan az élesztő is csökkenti a „leaky gut/szivárgó bél” szindrómát és gyulladáscsökkentő hatású, az utóbbi hatásért elsősorban a β -glukántartalom a felelős [8, 52]. A bélflóra hasznos baktériumait tápláló prebiotikumok közül kiemelhetők a galakto- és mannán-oligoszacharidok, valamint a β -glukán. Az említett hatás mellett csökkenti az *E. coli* adhézio mértékét és a baktérium kolonizációját, ezáltal a hasmenéses tüneteket [6, 53]. Egyes pro- és prebiotikumok kísérleti alkalmazásának eredményeit a 3. táblázat tartalmazza.

A különböző növényi kivonatokat, illóolajok közül különösen az antimikrobiális hatású fitobiotikumokat érdemes kiemelni, amelyek általában antioxidánsok és gyulladáscsökkentők is [6, 8, 10, 46, 54, 55, 56]. Hatásuk részben a hidrofób tulajdonságuknak köszönhető, aminek következtében átjuthatnak a sejtmembránokon és fokozhatják azok áteresztőképességét. Ezen felül gátolhatják a baktériumok toxintermelését és a biofilm képződését [8, 55, 56]. Habár sok kísérletben az illóolajokat nem önmagukban, hanem egyéb takarmánykiegészítőkkel alkalmazták, az enterotoxikus *E. coli*val szemben hatékonyan bizonyult a fahéj-, a szegfűszeg- és a kakukkfűolaj is [6, 10, 55]. A növényi hatóanyagok (pl.: kurkumin) prebiotikummal kombinálva is kedvezően hatnak a bélflóra összetételére, mivel a bélsárban fokozták a *Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae* és a *Christensenellaceae* számát, ezzel egyidejűleg csökkentve a potenciálisan patogén baktériumok mennyiségét, valamint javult a takarmányértékesítés is [54]. Hasonló szinergista hatás figyelhető meg az esszenciális olajok és a szerves savak között is [57]. A kísérleti eredmények összevetését nehezíti, hogy ezekben más tisztaságú, mennyiségű és összetételű olajokat használtak. Hátárnyukként említhető, hogy ízük, ill. illatuk miatt ronthatják a takarmány ízletességét, ami akár a takarmányfelvétel csökkenését is eredményezheti [58]. A polifenolokban gazdag növények, ill. ezek hatóanyagai (pl.: rezveratrol, fenolsavak, kvercetin, klorogénsav, rozmaringsav) is megelőzhetik a választás utáni hasmenést [6, 10, 49, 59, 60, 61, 62]. A vastagbélben felhalmozódó polifenolok erős antibakteriális hatást fejthetnek ki a *Staphylococcus aureus*, *Campylobacter*, *Salmonella* sp. és az *E. coli* ellen. A fehérjét és bizonyos fémeket (pl.: vas, alumínium, réz) megkötő képességük – amit korábban antinutritív tulajdonságuk tartottak – állhat a hasmenést megelőző hatás hátterében [6]. A polifenolokban gazdag növényi kivonatokat ezen felül erős antioxidánsok, valamint gyulladáscsökkentők is és egyes vizsgálatokban alapján (pl.: alma- és szőlőtörköly etetésekor) a duodenumban növelhetik a bélbolyhok hosszát és a crypták mélységét [6, 10, 49, 63]. A polifenolokban gazdag összetevőket tartalmazó takarmányok nem minden esetben okoztak szövettanilag kimutatható pozitív változásokat [49, 60]. Ugyanakkor alkalmazásukkor nőhet a keményítőt bontó baktériumok (pl.: *Ruminococcus bromi*) száma és javulhat a fehérje emészthetősége is [60]. A hidrolizált tannin a terápiás dózisú ZnO-dal megegyező hatékonysággal csökkentette a választás utáni hasmenés előfordulását [64]. A makroalgák bioaktív anyagokban (pl.: fenolos vegyületek, karotinoidok, poliszacharidok) gazdagok, amelyek hozzájárulnak az antioxidáns, antimikrobiális, gyulladáscsökkentő és immunmoduláns hatásokhoz. Ezek közül kiemelhetők a barna algából származó poliszacharidok, mint a laminarin és fucoidan, amelyek a vékonybélben nem emészthetők meg

és a vastagbelet elérve fermentációs alapanyagként szolgálnak a bélflórát alkotó hasznos baktériumok számára [8].

A gyakorlati alkalmazás szempontjából még kevésbé jelentős kiegészítők is említést érdemelnek, amelyek alkalmazása csak kísérleti fázisban van. Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelmet kapó – baktériumok, vírusok, gombák és paraziták ellen is hatékony – antimikrobiális fehérjék kedvezően hatnak a választás utáni malacok termelési mutatóira, immunválaszára, a bél szövettani szerkezetére, valamint akadályozzák az *E. coli* és a *Salmonella* szaporodását [6, 47, 65]. A baktériumokat megfertőző és azokban szaporodó vírusok, a bakteriofágok hatékonyan tűnnek az enterotoxikus *E. coli*-val szemben is [46, 66]. Hátrányuk, hogy immunválaszt válthatnak ki és hozzájárulhatnak az antibiotikumrezisztencia kialakulásához [6]. A tojótyúk immunizálása után IgY-t tartalmazó tojóassárga alkalmazása csökkentette az *E. coli*-val mesterségesen fertőzött malacok hasmenéses tüneteit [6, 67]. Ugyanakkor az IgY nagy variabilitása és alkalmazásának költségei miatt a gyakorlati felhasználásáról még nincs rendelkezésre álló információ [6]. A fagyasztva szárított plazmával kapcsolatban is kedvező eredményű, de kis számú kutatás érhető el, ugyanakkor használatát korlátozza az ár mellett, hogy az alapanyag szennyezett lehet patogén baktériumokkal [6, 68, 69].

A ZnO nanorészecskék (1–100 nm-es részecskék, nZnO) felhasználása is ígéretesnek tűnik, mivel a terápiás dózisonál jóval kisebb mennyiségben (200–500 mg/kg) azonos hatékonyságú lehet. Ugyanakkor ezt nem minden kísérleti eredmény támasztja alá, ill. még tisztázni kell a bésárral kiürülése következtében a környezete gyakorolt esetleges szennyező hatását. Fontos megemlíteni, hogy ez a csökkentett adagolás is meghaladja a Európai Unóban maximálisan megengedett (150 mg/kg) ZnO mennyiséget, így alkalmazása nem lehetséges [6, 36, 70–72].

MEGVITATÁS

A ZnO kiváltására a különböző módszerek kombinációja lehet a leghatékonyabb

A nagyüzemi gyakorlatban már jelenleg is alkalmazott, a takarmány-adalékanyagok nyilvántartásban szereplő szerves savak, pro- és prebiotikumok, hozzájárulhatnak a választás utáni hasmenés kialakulásának csökkentéséhez. Legígéretesebbnek a különböző módszerek kombinációja bizonyulhat, önmagában alkalmazva nehezen érhető el a terápiás dózisu ZnO hatékonysága. Az egyéb módszerek, mint a növényi hatóanyagok, polifenolok használata nehézségekbe ütközik a változó hatóanyagtartalom és a költségek miatt. Az utóbbi szempontok mellett számos, a gyakorlati alkalmazást hátráltató tényező merül fel az újabb alternatívák pl.: antimikrobiális fehérje, bakteriofág esetében is. A különböző hatékony és engedélyezett adalékanyagok kiválasztása az állatorvosok, állattartók és takarmányozási szakemberek együttműködését és telepspecifikus módszer kidolgozását igényli. Ennek részét képezi a szemléletváltás is, ami a kezelés helyett a megelőzésre helyezi a hangsúlyt.

IRODALOM

1. FAO's Animal Production and Health Division Meat & Meat Products. Available online: http://www.fao.org/ag/againfo/themes/en/meat/backgr_sources.html
2. Campbell JM, Crenshaw JD, Polo J (2013) The biological stress of early weaned piglets. *J Anim Sci Biotechnol* 4:2–5. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-4-19>
3. Tang X, Xiong K, Fang R, Li M (2022) Weaning stress and intestinal health of piglets: A review. *Front Immunol* 13:1042778. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1042778>
4. Castillo M, Martín-Orúe SM, Nofrariás M, Manzanilla EG, Gasa J (2007) Changes in caecal microbiota and mucosal morphology of weaned pigs. *Vet Microbiol* 124:239–247. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.04.026>
5. Heo JM, Opapeju FO, Pluske JR, Kim JC, Hampson DJ, Nychoti CM (2013) Gastrointestinal health and function in weaned pigs: A review of feeding strategies to control post-weaning diarrhoea without using in-feed antimicrobial compounds. *J Anim Physiol Anim Nutr* 97:207–237. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2012.01284.x>
6. Bonetti A, Tugnoli B, Piva A, Grilli E (2021) Towards Zero Zinc Oxide: Feeding Strategies to Manage Post-Weaning Diarrhea in Piglets. *Animals* 11:642. <https://doi.org/10.3390/ani11030642>

7. Fairbrother JM, Nadeau É, Gyles CL (2005) *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs: An update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies. *Anim Health Res Rev* 6:17–39. <https://doi.org/10.1079/ahr2005105>
8. Canibe N, Højberg O, Kongsted H, Vodolazska D, Lauridsen C, Nielsen TS, Schönherz AA (2022) Review on Preventive Measures to Reduce Post-Weaning Diarrhoea in Piglets. *Animals* 12:2585 <https://doi.org/10.3390/ani12192585>
9. 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 35. cikke, valamint a C(2017) 4529 final számú, 2017. június 26-i bizottsági végrehajtási határozat.
10. Lallès J-P, Montoya CA (2021) Dietary alternatives to in-feed antibiotics, gut barrier function and inflammation in piglets post-weaning: Where are we now? *Anim Feed Sci Technol* 274:114836. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2021.114836>
11. Poulsen HD (1995) Zinc oxide for weanling piglets. *Acta Agric Scand A – Anim Sci* 45:159–167. <https://doi.org/10.1080/09064709509415847>
12. Hu C, Song J, Li Y, Luan Z, Zhu K (2013) Diosmectite–zinc oxide composite improves intestinal barrier function, modulates expression of pro-inflammatory cytokines and tight junction protein in early weaned pigs. *Br J Nutr* 110:681–688. <https://doi.org/10.1017/S0007114512005508>
13. Hu C, Song J, You Z, Luan Z, Li W (2012) Zinc Oxide–Montmorillonite Hybrid Influences Diarrhea, Intestinal Mucosal Integrity, and Digestive Enzyme Activity in Weaned Pigs *Biol Trace Elem Res* 149:190–196. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9422-9>
14. Case CL, Carlson MS (2002) Effect of feeding organic and inorganic sources of additional zinc on growth performance and zinc balance in nursery pigs. *J Anim Sci* 80:1917–1924. <https://doi.org/10.2527/2002.8071917x>
15. Wedekind KJ, Baker DH (1990) Zinc bioavailability in feed-grade sources of zinc. *J Anim Sci* 68:684–689. <https://doi.org/10.2527/1990.683684x>
16. Aarestrup FM, Hasman H (2004) Susceptibility of different bacterial species isolated from food animals to copper sulphate, zinc chloride and antimicrobial substances used for disinfection. *Vet Microbiol* 100:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.jvetmic.2004.01.013>
17. Bouwhuis MA, Sweeney T, Mukhopadhyaya A, Thornton K, McAlpine PO, O’Doherty JV (2017) Zinc methionine and laminarin have growth-enhancing properties in newly weaned pigs influencing both intestinal health and diarrhoea occurrence. *J Anim Physiol Anim Nutr* 101:1273–1285. <https://doi.org/10.1111/jpn.12647>
18. Hollis GR, Carter SD, Cline TR, Crenshaw TD, Cromwell GL, Hill GM, Kim SW, Lewis AJ, Mahan DC, Miller PS, Stein HH, Veum TL (2005) Effects of replacing pharmacological levels of dietary zinc oxide with lower dietary levels of various organic zinc sources for weanling pigs. *J Anim Sci* 83:2123–2129. <https://doi.org/10.2527/2005.8392123x>
19. Pearce SC, Sanz Fernandez M-V, Torrison J, Wilson ME, Baumgard LH, Gabler NK (2015) Dietary organic zinc attenuates heat stress-induced changes in pig intestinal integrity and metabolism. *J Anim Sci* 93:4702–4713. <https://doi.org/10.2527/jas.2015-9018>
20. Powell SR (2000) The Antioxidant Properties of Zinc. *J Nutr* 130:1447S–1454S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1447S>
21. Pasquet J, Chevalier Y, Pelletier J, Couval E, Bouvier D, Bolzinger MA (2014) The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 457:263–274. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.05.057>
22. Söderberg TA, Sunzel B, Holm S, Elmros T, Hallmans G, Sjöberg S (2005) Antibacterial effect of zinc oxide in vitro. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 24:193–197. <https://doi.org/10.3109/02844319009041278>
23. Højberg O, Canibe N, Poulsen HD, Hedemann MS, Jensen BB (2005) Influence of dietary zinc oxide and copper sulfate on the gastrointestinal ecosystem in newly weaned piglets. *Appl Environ Microbiol* 71:2267–2277. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.5.2267-2277.2005>
24. Katouli M, Melin L, Jensen-Waern M, Wallgren P, Möllby R (1999) The effect of zinc oxide supplementation on the stability of the intestinal flora with special reference to composition of coliforms in weaned pigs. *J Appl Microbiol* 87:564–573. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00853.x>
25. Roselli M, Finamore A, Garaguso I, Britti MS, Mengheri E (2003) Zinc Oxide Protects Cultured Enterocytes from the Damage Induced by *Escherichia coli*. *J Nutr* 133:4077–4082. <https://doi.org/10.1093/jn/133.12.4077>
26. Grilli E, Tugnoli B, Vitari F, Domeneghini C, Morlacchini M, Piva A, Prandini A (2015) Low doses of microencapsulated zinc oxide improve performance and modulate the ileum architecture, inflammatory cytokines and tight junctions expression of weaned pigs. *Animal* 9:1760–1768. <https://doi.org/10.1017/S1751731115001329>
27. Zhu C, Lv H, Chen Z, Wang L, Wu X, Chen Z, Zhang W, Liang R, Jiang Z (2017) Dietary Zinc Oxide Modulates Antioxidant Capacity, Small Intestine Development, and Jejunal Gene Expression in Weaned Piglets. *Biol. Trace Elem Res* 175:331–338. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0767-3>
28. Gammoh NZ, Rink L (2019) Zinc and the Immune System. In *Nutrition and Immunity*; Springer International Publishing: Cham Switzerland pp 127–158
29. Ercan MT, Bor NM (1991) Phagocytosis by macrophages in zinc-deficient rats. *Int J Radiat Appl Instrum* 18:765–768. [https://doi.org/10.1016/0883-2897\(91\)90015-d](https://doi.org/10.1016/0883-2897(91)90015-d)
30. Kloubert V, Blaabjerg K, Dalgaard TS, Poulsen HD, Rink L, Wessels I (2018) Influence of zinc supplementation on immune parameters in weaned pigs. *J Trace Elem Med Biol* 49: 231–240. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.01.006>
31. Yin J, Li X, Li D, Yue T, Fang Q, Ni J, Zhou X, Wu G (2009) Dietary supplementation with zinc oxide stimulates ghrelin secretion from the stomach of young pigs. *J Nutr Biochem* 20:783–790. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.07.007>
32. Hedemann MS, Jensen BB, Poulsen HD (2006) Influence of dietary zinc and copper on digestive enzyme activity and intestinal morphology in weaned pigs. *J Anim Sci* 84:3310–3320. <https://doi.org/10.2527/jas.2005-701>
33. Yazdankhah S, Rudi K, Bernhoft A (2014) Zinc and copper in animal feed –Development of resistance and co-resistance to antimicrobial agents in bacteria of animal origin. *Microb Ecol Health Dis* 26:25. <https://doi.org/10.3402/mehd.v25.25862>
34. Bednorz C, Oelgeschläger K, Kinnemann B, Hartmann S, Neumann K, Pieper R, Bethe A, Semmler T, Tedin K, Schierack P, Wieler LH, Geunther S (2013) The broader context of antibiotic resistance: Zinc feed supplementation of piglets increases the proportion of multi-resistant *Escherichia coli* in vivo. *Int. J Med Microbiol* 303:396–403. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.06.004>
35. Shurson GC, Urriola PE, Hung Y-T (2022) Too Much of a Good Thing: Rethinking Feed Formulation and Feeding Practices for Zinc in Swine Diets to Achieve One Health and Environmental Sustainability. *Animals* 12:3374 <https://doi.org/10.3390/ani12233374>
36. Stas EB, Tokach MD, DeRouchey JM, Goodband RD, Woodworth JC, Gebhardt JT (2022) Evaluation of the acid-binding capacity

- of ingredients and complete diets commonly used for weanling pigs, *Trans Anim Sci* 6:txac104. <https://doi.org/10.1093/tas/txac104>
37. Monteiro SC, Lofts S, Boxall ABA (2010) Pre-assessment of environmental impact of zinc and copper used in animal nutrition. *EFSA Support Publ* 7:1–138. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2010.EN-74>
38. Jensen J, Larsen MM, Bak J (2016) National monitoring study in Denmark finds increased and critical levels of copper and zinc in arable soils fertilized with pig slurry. *Environ Pollut* 214:334–340. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.03.034>
39. Feng Z, Zhu H, Deng Q, He Y, Li J, Gao F, Huang R, Li T (2018) Environmental pollution induced by heavy metal(loid)s from pig farming. *Environ Earth Sci* 77:103 <https://doi.org/10.1007/s12665-018-7300-2>
40. Jayaraman B, Nyachoti CM (2017) Husbandry practices and gut health outcomes in weaned piglets: A review. *Anim Nutr* 3:205–21. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.06.002>
41. Halas D, Heo JM, Hansen CF, Kim JC, Hampson DJ, Mullan BP, Pluske JR (2007) Organic acids, prebiotics and protein level as dietary tools to control the weaning transition and reduce post-weaning diarrhoea in piglets. *CAB Rev Perspect Agric Vet Sci Nutr Nat Resour* 2:79. <https://doi.org/10.1079/PAVSNR20072079>
42. Heo JM, Kim JC, Hansen CF, Mullan BP, Hampson DJ, Maribo H, Kjeldsen N, Pluske JR (2010) Effects of dietary protein level and zinc oxide supplementation on the incidence of post-weaning diarrhoea in weaner pigs challenged with an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. *Livest Sci* 133:210–213. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.06.066>
43. Takarmány-adalékanyagok nyilvántartás (Feed Additives Register). <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/feed-additives/search>
44. Tugnoli B, Giovagnoni G, Piva A, Grilli E (2020) From acidifiers to intestinal health enhancers: How organic acids can improve growth efficiency of pigs. *Animals* 10:134 <https://doi.org/10.3390/ani10010134>
45. Tsiloyiannis VK, Kyriakis SC, Vlemmas J, Sarris K (2001) The effect of organic acids on the control of porcine post-weaning diarrhoea. *Res Vet Sci* 70:287–293. <https://doi.org/10.1053/rvsc.2001.0476>
46. Kovács D, Palkovicsné PN, Farkas O, Jerzsele Á (2021) Antibiotikum-alternatívák a sertéstartásban. *Magy Állatorvosok Lapja* 143:281–292
47. Grilli E, Tugnoli B, Foerster CJ, Piva A (2016) Butyrate modulates inflammatory cytokines and tight junctions components along the gut of weaned pigs. *J Anim Sci* 94:433–436. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102001>
48. Ren C, Zhou Q, Guan W, Lin X, Wang Y, Song H, Zhang Y (2019) Immune response of piglets receiving mixture of formic and propionic acid alone or with either capric acid or bacillus licheniformis after *Escherichia coli* challenge. *Biomed Res Int* 6416187 <https://doi.org/10.1155/2019/6416187>
49. Modina SC, Polito U, Rossi R, Corino C, Di Giancamillo A (2019) Nutritional Regulation of Gut Barrier Integrity in Weaning Piglets. *Animals* 29:1045 <https://doi.org/10.3390/ani9121045>
50. Spranghers T, Michiels J, Vrancx J, Ovyen A, Eeckhout M, De Clercq P, De Smet S (2018) Gut antimicrobial effects and nutritional value of black soldier fly (*Hermetia illucens* L.) prepupae for weaned piglets. *Anim Feed Sci Technol* 235:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2017.08.012>
51. Palkovicsné PN, Kovács D, Somogyi Z, Rácz B, Farkas O (2022) Probiotikumok hatásának vizsgálata sertésekben. *Magy Állatorvosok Lapja* 144:613–622
52. Trckova M, Faldyna M, Alexa P, Zajacova ZS, Gopfert E, Kumprechtova D, Auclair E, D'Inca R (2014) The effects of live yeast *Saccharomyces cerevisiae* on postweaning diarrhea, immune response, and growth performance in weaned piglets. *J Anim Sci* 92:767–774. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-6793>
53. Stuyven E, Cox E, Vancaeneghem S, Arnouts S, Deprez P, Godderis BM (2009) Effect of β -glucans on an ETEC infection in piglets. *Vet Immunol Immunopathol* 128:60–66. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.311>
54. Juhász Á, Molnár-Nagy V, Bata Z, Tso KH, Mayer Z, Posta K (2022) Alternative to ZnO to establish balanced intestinal microbiota for weaning piglets. *PLoS ONE* 17:e0265573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265573>
55. Nazzaro F, Fratianni F, De Martino, L, Coppola R, De Feo V (2013) Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals* 6:1451–1474. <https://doi.org/10.3390/ph6121451>
56. Omonijo FA, Ni LJ, Gong J, Wang Q, Lahaye L, Yang CB (2018) Essential oils as alternatives to antibiotics in swine production. *Anim Nutr* 4:126–136. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.09.001>
57. Grilli E, Tugnoli B, Passey JL, Stahl CH, Piva A, Moeser AJ (2015) Impact of dietary organic acids and botanicals on intestinal integrity and inflammation in weaned pigs. *BMC Vet Res* 11:96 <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0410-0>
58. Lopez-Galvez G, Lopez-Alonso M, Pechova A, Mayo B, Dieckrick N, Gropp J (2021) Alternatives to antibiotics and trace elements (copper and zinc) to improve gut health and zootechnical parameters in piglets: A review. *Anim Feed Sci Technol* 271:28. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2020.114727>
59. Verhelst R, Schroyen M, Buys N, Niewold T (2014) Dietary polyphenols reduce diarrhea in enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) infected post-weaning piglets. *Livest Sci* 160:138–140. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2013.11.026>
60. Galassi G, Battelli M, Verdile N, Rapetti L, Zanchi R, Arcuri S, Petrera F, Abeni F, Crovetto GM (2021) Effect of a Polyphenol-Based Additive in Pig Diets in the Early Stages of Growth. *Animals* 11:3241. <https://doi.org/10.3390/ani1113241>
61. Karancsi Z, Balázs A, Gálfi P, Farkas O (2015) Falvonooidok – új lehetőségek az állatgyógyászatban. *Magy Állatorvosok Lapja* 137:695–704
62. Pomothy JM, Barna RF, Pásztin GE, (2020) A rozmaringsav hatásai a haszonállatokban. *Magy Állatorvosok Lapja* 142:567–576
63. Sehm J, Linderemayer H, Dummer C, Treutter D, Pfa MW (2007) The influence of polyphenol rich apple pomace or red-wine pomace diet on the gut morphology in weaning piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr* 91:289–296. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2006.00650.x>
64. Liu H, Hu J, Mahfuz S, Piao X (2020) Effects of Hydrolysable Tannins as Zinc Oxide Substitutes on Antioxidant Status, Immune Function, Intestinal Morphology, and Digestive Enzyme Activities in Weaned Piglets. *Animals* 10:757 <https://doi.org/10.3390/ani10050757>
65. Xiao H, Shao F, Wu M, Ren W, Xiong X, Tan B, Yin Y (2015) The application of antimicrobial peptides as growth and health promoters for swine. *J Anim Sci Biotechnol* 6:1–6. <https://doi.org/10.1186/s40104-015-0018-z>
66. Cha SB, Yoo AN, Lee WJ, Shin MK, Jung MH, Shin SW, Cho YW, Yoo HS (2012) Effect of bacteriophage in enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) infected pigs. *J Vet Med Sci* 74:1037–1039. <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0556>
67. Li X, Wang L, Zhen Y, Li S, Xu Y (2015) Chicken egg yolk antibodies (IgY) as non-antibiotic production enhancers for use in swine production: A review. *J Anim Sci Biotechnol* 6:1–10. <https://doi.org/10.1186/s40104-015-0038-8>

68. Owusu-Asiedu A, Nyachoti CM, Baidoo SK, Marquardt RR, Yang X (2003) Response of early-weaned pigs to an enterotoxigenic *Escherichia coli* (K88) challenge when fed diets containing spray-dried porcine plasma or pea protein isolate plus egg yolk antibody. *J Anim Sci* 81:1781–1789. <https://doi.org/10.2527/2003.8171781x>

69. Bosi P, Casini L, Finamore A, Cremokolini C, Meriardi G, Trevisi P, Nobili F, Mengheri E (2004) Spray-dried plasma improves growth performance and reduces inflammatory status of weaned pigs challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. *J Anim Sci* 82:1764–1772. <https://doi.org/10.2527/2004.8261764x>

70. Swain PS, Rao SB, Rajendran D, Dominic G, Selvaraju S (2016) Nano zinc, an alternative to conventional zinc as animal feed supplement: A review. *Anim Nutr* 2:134–141. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2016.06.003>

71. Oh HJ, Kim MH, Yun W, Lee JH, An JS, Kim YJ, Kim MJ, Kim HB, Cho JH (2022) Effect of nano zinc oxide or chelated zinc as alterna-

tives to medical zinc oxide on growth performance, faecal scores, nutrient digestibility, blood profiles and faecal *Escherichia coli* and *Lactobacillus* concentrations in weaned piglets. *Ital J Anim Sci* 21:708–716. <https://doi.org/10.1080/1828051X.2022.2057875>

72. A Bizottság (EU) 2016/1095 végrehajtási rendelete (2016. július 6.) a cink-acetát-dihidrát, a vízmentes cink-klorid, a cink-oxid, a cink-szulfát-heptahidrát, a cink-szulfát-monohidrát, az aminosavak cink-kelátjának hidrátja, a fehérjehidrolizátumok cink-kelátja, a glicin-hidrát cink-kelátja (szilárd) és a glicin-hidrát cink-kelátja (folyékony) valamennyi állatfaj takarmány-adalékanyagaként történő engedélyezéséről, valamint az 1334/2003/EK, a 479/2006/EK, a 335/2010/EU rendelet és a 991/2012/EU és a 636/2013/EU végrehajtási rendelet módosításáról

Közlésre érk.: 2023. máj. 10.