

MAGDALENA POPOWSKA

*Uniwersytet Warszawski
Wydział Biologii
Instytut Mikrobiologii
Zakład Mikrobiologii Stosowanej
Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
E-mail: magdapop@biol.uw.edu.pl*

ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ W ŚRODOWISKU NATURALNYM – PRZYCZYNY I KONSEKWENCJE

WSTĘP

Antybiotyki zrewolucjonizowały medycynę, jednak ich coraz większe spożycie i niewłaściwe stosowanie, zwłaszcza w leczeniu pozaszpitalnym, rolnictwie i weterynarii, a wcześniej w hodowli zwierząt (stymulatory wzrostu), spowodowało lawinowy wzrost oporności bakterii (GOOTZ 2010). Wkrótce po upowszechnieniu antybiotyków, zaczęły gwałtownie pojawiać się i rozprzestrzeniać szczepy odporne oraz wielooporne (ang. multidrug resistance, MDR) (AMINOV 2009). Jedynym sposobem na efektywną walkę z tym zjawiskiem jest poznanie znaczenia antybiotykooporności w biologii i ewolucji bakterii, a także sposobów jej rozpowszechniania oraz zidentyfikowanie genów i mechanizmów oporności. Obecnie stosowane antybiotyki działają wszechstronnie na komórki baktericyjne, a ich celami są kluczowe dla życia procesy np.: replikacja DNA, synteza RNA, synteza ściany komórkowej, synteza białek. Działanie to jest procesem bardzo złożonym. Rozpoczyna się od fizycznej interakcji cząsteczek z celem ich działania, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania wzrostu (działanie bakteriostatyczne) i/lub do śmierci komórki (działanie bakteriobójcze) (CHOPRA i BRENNAN 1998, BRÖTZ-OESTERHELT i BRUNNER 2008). Wydawałoby się zatem, że dysponujemy „bronią idealną” przeciwko bakteriom patogennym. Jednak genów związanych z mechanizmami oporności jest wielokrotnie więcej niż mechanizmów działania antybiotyków.

Znanych jest już ponad 20.000 genów potencjalnie kodujących oporności na antybiotyki, należących do niemal 400 różnych typów (LIU i POP 2009). Infekcje spowodowane bakteriami opornymi na antybiotyki są bardzo trudne, a czasami wręcz niemożliwe do wyleczenia. W związku z wszechobecnością antybiotyków i innych farmaceutyków pojawiają się też pytania o kierunek transmisji antybiotykooporności, zależności tego zjawiska od przemysłowego zanieczyszczenia środowiska i możliwości zapobiegania.

Rozprzestrzenianie oporności związane jest głównie z obecnością genów oporności na ruchomych elementach genetycznych (ang. mobile genetic elements, MGE), do których należą m.in. plazmidy i transpozony (FROST i współaut. 2005). Te małe cząsteczki DNA są przekazywane z jednej komórki bakterii do drugiej na drodze horyzontalnego transferu genów (ang. horizontal gene transfer, HGT), z wykorzystaniem trzech procesów: koniugacji (bakteria-bakteria), transformacji (bakteria-wolne DNA) i transdukcji (bakteria-bakteriofag). Jednak warunkiem koniecznym do utrzymania w komórce bakteriowej nowej informacji genetycznej i ekspresji kodowanych tam białek jest obecność presji selekcyjnej w środowisku życia bakterii. Dla komórki produkcja określonych białek związanych z konkretnym mechanizmem oporności wiąże się z dużym wydatkiem energetycznym. Tylko jeżeli jest presja, czyli obecność antybiotyku w środowisku, to komórka za wszelką cenę „będzie chciała przeżyć” i będzie syntetyzować potrzebne białka,

Tabela. 2. Antybiotyki stosowane w weterynarii i w medycynie (wg LATHERS 2001).

l.p.	Nazwa antybiotyku/ grupy	l.p.	Nazwa antybiotyku/ grupy
1	penicylina	8	makrolidy
2	cefalosporyna	9	nitrofurany
3	tetracyklina	10	nitroimidazole
4	chloramfenikol	11	sulfonamidy
5	aminoglikozydy	12	trimetoprim
6	spectinomycina	13	polimyxin
7	linkozamid	14	chinolony

większe stężenia obserwowane są w glebach nawożonych obornikiem (DE LA TORRE i współaut. 2012).

Niektóre antybiotyki stosowane w eradycji patogenów ludzkich, takie jak np. amoksycylina i erytromycyna, są również wykorzystywane w leczeniu chorób zwierząt, lub były stosowane jako promotory wzrostu (Tabela 1, 2). Od 1.01. 2006 r. obowiązuje zakaz sprzedaży pasz z dodatkiem antybiotyków jako stymulatorów wzrostu. Do 2006 r. 90% stosowanych w rolnictwie antybiotyków było przeznaczonych do stymulacji wzrostu, a tylko 10% do zwalczania chorób bakteryjnych. Dane statystyczne pozwalają oszacować, że w ciągu ostatnich 50 lat ponad 1 milion ton antybiotyków zostało wprowadzonych do środowiska; 50% pochodziło z weterynarii i rolnictwa. Niestety liczne doniesienia medialne i prowokacje dziennikarskie wskazują na istnienie „czarnego rynku” w tym sektorze. Chęć zysku powoduje, że w rolnictwie antybiotyki są stosowane bardzo nierozważnie (ALLEN i współaut. 2010). Związki antybakteryjne nadal stosowane są w hodowli ryb (karp, łosoś, pstrąg), rozpylane na pola uprawne i sady (streptomycyna, tetracyklina), stosowane dla poprawy świeżość warzyw, owoców i kwiatów (MCMANUS i współaut. 2002, BERGER i współaut. 2010).

Zastosowanie antybiotyków w rolnictwie promuje oporność, która jest istotna zarówno dla leczenia infekcji zwierzęcych, jak i dla zdrowia człowieka. Jest to przede wszystkim związane z patogenami przenoszonymi za pośrednictwem pożywienia, np.: *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Enterococcus faecium*. Te same szczepy mogą bowiem kolonizować zwierzęta i ludzi, a geny oporności łatwo rozprzestrzeniają się pomiędzy blisko spokrewnionymi szczepami. Dodatkowo, antybiotyki mogą także pozostać w komórkach zwierząt i jako zanieczyszczenie żywności sprzyjają rozwojowi reakcji alergicznych i oporności wśród mikroflory ludzi (MARTÍNEZ 2009).

Należy pamiętać też, że w glebie występują mikroorganizmy zdolne do syntezy antybiotyków (THIELE-BRUHN 2003). Biorąc pod uwagę fakt, iż jeden gram gleby zawiera 10^7 – 10^9 bakterii, które należą do 4–10 tysięcy gatunków, a część z nich jest zdolna do syntezy kilkudziesięciu biologicznie aktywnych cząstek, można przewidzieć chemiczną różnorodność związków wytwarzanych przez mikroorganizmy glebowe (WRIGHT 2010). Przykładem mogą być bakterie należące do klasy Actinobacteria, produkujące biologicznie aktywne cząsteczki. Wytwarzają one miliony takich związków (ALLEN i współaut. 2010, WEBER i współaut. 2015). Wykazano, że ponad połowa spośród tych bakterii posiada zdolność wytwarzania związków antybakteryjnych. Większość tych związków występuje w ryzosferze i osiąga stężenie 5 µg/g gleby (THIELE-BRUHN 2003). Wśród nich zidentyfikowano również antybiotyki istotne klinicznie.

Generalnie, wśród organizmów wytwarzających antybiotyki głównymi producentami są drobnoustroje (Tabela 3). Ponad 60% wszystkich antybiotyków wytwarzają bakterie, w tym ponad 50% syntetyzują promieniowce (głównie rodzaj *Streptomyces*) (PRO-CÓPIO i współaut. 2012), a pozostałe wytwarzają głównie laseczki z rodzaju *Bacillus* (MANNANOV i SATTAROVA 2001). Grzyby wytwarzają około 16–18% ogółu antybiotyków, przy czym grzyby niedoskonałe 10–12%, a podstawczaki i workowce około 6%. Pozostałe antybiotyki są syntetyzowane przez porosty, rośliny i zwierzęta.

W wyniku ekspozycji na antybiotyki, zmianie może ulec struktura populacji mikroorganizmów, jak i ich aktywności (m.in. wpływ na denitryfikację, nityfikację, aktywność niektórych enzymów). Najczęściej stosowanym wskaźnikiem zmian w strukturze mikroorganizmów jest proporcja: bakterie/grzyby i bakterie Gram-dodatnie/Gram-ujemne. Pierwszy ze wskaźników jest ściśle związany z funkcjonowaniem ekosystemu. Wielu badaczy udowodniło wzrost liczby grzybów w stosunku do ilości bakterii, przy dodawaniu do gleby nawozów zawierających antybiotyki. Jednak różne klasy antybiotyków wykazują odmienny wpływ na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Związane to jest m.in. z różnicami w budowie ich ściany komórkowej. Obserwowane efekty zależą także od właściwości gleby, grupy mikroorganizmów i stężenia antybiotyków (DING i HE 2010). Warto wspomnieć, że skutki działania antybiotyków w naturalnych środowiskach wodnych są mniej wyraźne niż w glebie (ZHANG i współaut. 2009). Prawdopodobnie wynika to z małego stężenia tych związków ze względu na znaczne rozcieńczenie (0,003–1,9 µg/L)

Tabela. 3. Bakterie i grzyby wytwarzające antybiotyki (wg WEBER i współaut. 2015).

Bakterie	Antybiotyk	Grzyby	Antybiotyk
<i>Streptomyces</i> spp.		<i>Penicillium</i> spp.	
<i>S. griseus</i>	streptomycyna	<i>P. notatum</i>	penicylina
<i>S. spectabilis</i>	spektynomycyna		
<i>S. erythreus</i>	erytromycyna		tetracyklina
<i>S. aureofaciens</i>	chloramfenikol		wankomycyna
<i>S. venezuelae</i>			teikoplanina
<i>S. orientalis</i>			
<i>S. teichomyceticus</i>			
<i>Micromonospora</i> spp.		<i>Cefalosporium</i> spp.	cefalosporyny
<i>M. purpurea</i>	gentamicyna		
<i>Bacillus</i> spp.			
<i>B. licheniformis</i>	bacytracyna		
<i>B. brevis</i>	gramicydyna		
<i>B. polymyxa</i>	polimyksyny		

(KÜMMERER 2009). Trudniej jest też w tym środowisku „zlokalizować” mikroorganizmy, określić lub porównać strukturę populacji bakteryjnej. Trudno przewidywalne efekty przy niskim stężeniu antybiotyków i krótkim czasie ekspozycji niekoniecznie oznaczają, że istnieje słabszy wpływ na ekosystemy wodne niż na środowisko glebowe. Wykazano, że nawet sub-letalne stężenie antybiotyków wpływa na mikroorganizmy. Inaczej sytuacja wygląda w stawach hodowlanych, gdzie w wyniku stosowania antybiotyków, osiągają one wysokie stężenie (nawet kilkaset mg/kg) w osadzie. To z kolei powoduje zmniejszenie liczebności bakterii, rozprzestrzenianie się oporności i wpływa na funkcjonowanie ekosystemu. Należy zwrócić uwagę, że życie człowieka jest ściśle związane i zależne od wody. Obecność antybiotyków w glebie, jak i zbiornikach wodnych sprzyja selekcji szczepów opornych, ale także wpływa na strukturę populacji i fizjologię mikroorganizmów (MARTÍNEZ 2009). Stanowi też potencjalne zagrożenie znacznego rozpowszechnienia antybiotyków i/lub genów oporności (DING i HE 2010, POPOWSKA i współaut. 2010).

OCZYSZCZALNIE ŚCIEKÓW

Jednym ze środowisk, które ma szczególne znaczenie w szerzeniu się oporności na antybiotyki wśród bakterii są oczyszczalnie ścieków. Wyniki wielu prac pokazują, że oczyszczalnie ścieków są jednym z kluczowych rezerwuarów antybiotykooporności. Wynika to z kilku zasadniczych faktów: ścieki obfitują w różnorodne gatunki drob-

noustrojów, w tym szczepy patogenne, niosące geny oporności na antybiotyki, zawierają związki antybakteryjne, są bogate w substancje odżywcze, a także duże zagęszczenie komórek bakterii przyczynia się do transferu oporności na liczne antybiotyki i chemioterapeutyki (MANAIA i współaut. 2010). Do oczyszczalni przekazywane są różne rodzaje ścieków: komunalne, przemysłowe, pochodzące ze szpitali, zakładów mięsnych, itp. (Ryc. 1). Antybiotyki wykrywane w tym środowisku są na poziomie od 0,08 do 6 µg/L (KÜMMERER 2009).

W każdej oczyszczalni ścieków wyróżnia się trzy zasadnicze części: wlot, komorę fermentacyjną i wylot. Do oczyszczania ścieków wykorzystuje się różnorodne procesy chemiczne, fizyczne i biologiczne. Do najczęściej stosowanych należą: (i) filtracja stosowana w celu usunięcia zawiesin i innych zanieczyszczeń, (ii) ozonowanie, chlorowanie do celów dezynfekcyjnych, (iii) koagulacja wykorzystywana do usuwania cząstek o wielkości 10^{-7} – 10^{-5} cm, (iv) flotacja umożliwia neutralizację cząstek o gęstości mniejszej niż woda, (v) procesy biologiczne zachodzące z udziałem mikroorganizmów w komorze fermentacyjnej, stosowane do usunięcia zanieczyszczeń organicznych (biodegradacja), azotowych (nitrifikacja, denitrifikacja) i fosforanowych (ŚWIDERSKA-BRÓŹ i KOWAL 2007).

Najpopularniejszym sposobem biologicznego uzdatniania ścieków jest wykorzystanie różnych mikroorganizmów, tzw. osadu czynnego, w warunkach tlenowych. Skład i

różnorodność mikroorganizmów wchodzących w skład osadu czynnego ma zasadnicze znaczenie w procesie oczyszczania ścieków, dlatego bardzo ważne jest ciągle monitorowanie ich populacji (WAGNER i LOY 2002). Porównując różnorodność bakterii obecnych w osadzie czynnym największy udział stanowią Gram-ujemne bakterie należące do Proteobacteria, w którym najliczniejsza jest klasa Betaproteobacteria. W następnej kolejności dominują typy: Bacteroides, Chloroflexi, Planctomycetes i Actinobacteria. Warto podkreślić, że Proteobacteria umożliwiają usunięcie licznych zanieczyszczeń organicznych, związków aromatycznych, jak i azotu i fosforu. W przypadku fosforu za jego usuwanie w największym stopniu są odpowiedzialne bakterie należące do Alfaproteobacteria, Betaproteobacteria, Bacteroidetes/Chlorobi i Acinetobacteria. Na różnorodność osadu czynnego może mieć wpływ źródło pochodzenia ścieków. W przypadku ścieków komunalnych dominują Betaproteobacteria, Gammaproteobacteria i Actinobacteria, a w ściekach przemysłowych Alfaproteobacteria (BŁASZCZYK 2007).

Kluczowym procesem neutralizacji wszelkich farmaceutyków jest biodegradacja i/lub sorpcja przez bakterie. W wyniku degradacji antybiotyku może dojść do jego: mineralizacji do dwutlenku węgla, przekształcenia do związku bardziej hydrofobowego lub transformacji do substancji bardziej hydrofilowej (KIM i AGA 2007). Warto zaznaczyć, że metabolity powstające z rozkładu antybiotyków często różnią się w minimalnym stopniu od związku wyjściowego. Drugim, najważniejszym procesem inaktywacji antybiotyków jest sorpcja, która może przyczynić się do selekcji szczepów opornych, gdyż lek nadal zachowuje swoje właściwości. Większość antybiotyków jest tylko częściowo usuwana w oczyszczalniach ścieków, zaś pewne, jak tetracyklina i erytromycyna, w ogóle nie ulegają rozkładowi.

CZAS DEGRADACJI ANTYBIOTYKÓW W ŚRODOWISKU

Większość stosowanych w medycynie antybiotyków jest tylko częściowo metabolizowana (KÜMMERER 2004). Często metabolity utrzymują się w środowisku i nie jest możliwa ich inaktywacja (THIELE-BRUHN 2003). Antybiotyki w postaci nawozów naturalnych (stosowane w hodowli zwierząt) lub też w wyniku podlewanie roślin ściekami są wprowadzone na pola. Ostatecznie pozostają w glebie, osadzie lub wodzie gruntowej. Antybiotyki poprzez system ścieków są uwalniane do ekosystemów wodnych. Z gleby sąsiadującej ze stawami rybnymi, gdzie stosowane są antybiotyki na dużą skalę, mogą być wypłukiwane przez deszcze i trafiać do zbiorników wodnych.

Czas degradacji antybiotyków w środowisku jest różny i zależy od wielu czynników np.: stężenia antybiotyku, struktury chemicznej związku, składu i struktury gleby/osadu, zawartości kwasów huminowych, wilgotności, pH, temperatury, zdolności sorpcyjnych, składu chemicznego środowiska, obecności innych źródeł węgla, obecność materii nieorganicznej, dostępności tlenu i mikroorganizmów, które wspomagają proces biodegradacji (KÜMMERER 2004, 2009). W Tabeli 4 podano czas rozkładu wybranych antybiotyków. Są one rozkładane w procesie degradacji: świetlnej, chemicznej lub biologicznej (MARTÍNEZ 2009). Podstawowym procesem eliminacji substancji w środowisku jest działalność bakterii (szczególnie w osadzie, glebie i brudnej wodzie). Dostające się do środowiska antybiotyki podlegają takim przemianom jak: fotodegradacja, hydroliza (katalizowana przez enzymy bakteryjne), dekarboksylacja, hydroksylacja (THIELE-BRUHN 2003, KÜMMERER 2004). Warto zwrócić uwagę na fakt, iż proces inaktywacji związków antybakteryjnych nie zawsze jest skuteczny, np. jest spowolniony w niskich temperaturach (MARTÍNEZ 2009). Wiadomo, że większość anty-

Tabela. 4. Degradacja farmaceutyków w środowisku (wg THIELE-BRUHN 2003).

Grupa antybiotyków	Tempo i czas degradacji
Tetracykliny (chlortetracyklina, tetracyklina, oksytetracyklina)	24% w 10–180 dni
Sulfonamidy (sulfabenzamid, sulfadiazyna, trimetoprim)	0–50% w 22–64 dni
Aminoglikozydy (streptomycyna)	0% w 30 dni
β-laktamy (penicylina, mecylinam)	0–50% w 1–49 dni
Makrolidy (erytromycyna, spiramycyna, tylosyna)	0–50% w 5–30 dni
Fluorochinolony (sarafloksacin, entrofloksacin, ciprofloksacyna)	0–30% w 56–80 dni
Imidazole (metronidazol)	50% w 14–72 dni
Poliptydy (bacitracyna, virginiamycyna)	12–90% w 2–173 dni
Polieter (monensin)	30% w 70 dni
Fosfolipoglikozydy (flawomycyna, flawofosfolipol)	0–100% w 6–119 dni

biotyków nie jest całkowicie inaktywowana w procesie oczyszczania ścieków, zwłaszcza związki półsyntetyczne i syntetyczne, które są bardzo stabilne i mają zdolność do silnej sorpcji. W związku z tym mogą się kumulować i osiągać wysokie stężenie. Udowodniono, że pod wpływem chlorowania wody degradacji ulegają: trimetoprim i β -laktamy, utylizacja ścieków pozwala na eliminację fluorochinolonów i tetracyklin. Inne antybiotyki można usunąć za pomocą: filtracji węglowej, jonizacji i koagulacji. Jeśli antybiotyki zwiążą się z glebą, osadem lub gliną następuje opóźnienie ich rozkładu, ale pozwala to na odseparowanie ich z wody, dzięki temu nie rozprzestrzeniają się na duże odległości (MARTÍNEZ 2009).

OPORNOŚĆ NA ANTYBIOTYKI

Według HMSO z 1999 r. (ang. Her Majesty's Stationery Office) oporność definiowana jest jako „zdolność drobnoustroju do przeciwstawienia się antybiotykowi”. Oporność można podzielić na wrodzoną i nabytą. Oporność nabyta dotyczy bakterii początkowo wrażliwych, które stają się odporne poprzez mutacje, bądź otrzymanie od innych bakterii genu lub zestawu genów warunkujących oporność. Oporność wrodzona jest to naturalna cecha danego szczepu, bądź gatunku bakterii (MARKIEWICZ i KWIATKOWSKI 2001, MARTÍNEZ i współaut. 2015).

W opisie oddziaływania antybiotyku na mikroorganizm przyjęto wartości MIC (ang. minimal inhibitory concentration) oraz MBC (ang. minimal bactericidal concentration). Są to wartości określające stopień oporności na antybiotyki, bądź chemioterapeutyki. MIC jest to minimalne stężenie leku, które hamuje wzrost drobnoustroju w danych warunkach laboratoryjnych. MBC jest to minimalne stężenie bakterioobójcze, przy którym liczba mikroorganizmów zdolnych do wytworzenia kolonii maleje do zera (w praktyce przyjmuje się mniej niż 0,1%).

Przełomem w badaniach nad opornością było odkrycie dokonane w 1973 r. stwierdzające, że oporność na antybiotyki nie jest ograniczona do bakterii patogennych. Okazało się, że źródłem oporności są niepatogenne bakterie występujące w środowisku, które same są zdolne do produkcji antybiotyków. Zdziwiające było to, że oportunistyczne patogeny wykazywały znacznie wyższy poziom oporności niż szczepy chorobotwórcze. Wykazano także, że obecność bakterii opornych nie jest ograniczona do wierzchniej warstwy gleby; na głębokości 173÷259 m znaleziono liczne, wielolekooporne szczepy bakterii (BENVENISTE i DAVIES 1973). Pierwotnie obecność antybiotyków w środowisku była

naturalnym czynnikiem selekcji i przyczyniła się do genetycznej różnorodności bakterii. Bowiem w odpowiedzi na otaczające je cząsteczki, bakterie rozwijały złożone mechanizmy obrony, takie jak: receptory, transportery i enzymy odpowiedzialne za modyfikację chemiczną (WRIGHT 2010). Wkrótce po wprowadzeniu antybiotyków do leczenia ludzi, bakterie były w stanie rozwinąć oporność, nie tylko na skutek mutacji, ale głównie poprzez nabywanie już istniejących genów kodujących oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe. Rezerwuarem tych genów, a nawet plazmidów opornościowych (R) była mikroflora środowiskowa. Teraz wiadomo już, że te „pierwotne” geny oporności na antybiotyki były związane głównie z bakteriami, producentami antybiotyków i były zwykle kodowane chromosomowo, i co istotne, nie zawsze bezpośrednio były związane z opornością ale kodowały bardziej ogólne funkcje fizjologiczne. Badania naukowe dowiodły, że bakterie, które nie wytwarzają związków antybakteryjnych, również posiadają determinanty oporności, a nawet wielolekooporności (MDR). Przykładem takiego mechanizmu są systemy pomp typu *efflux*, które usuwają z komórki różne związki toksyczne. Mutacja prowadząca do konstytutywnej ekspresji transporterów zapewnia bakteriom oporność. Pompy występują u wszystkich mikroorganizmów, a w jednej komórce bakteryjnej może istnieć kilka różnych rodzajów (MARTÍNEZ 2008, MARTÍNEZ i BAQUERO 2014). Udowodniono, że naturalna funkcja pomp, które nadają fenotyp MDR (najczęściej kodowane przez geny chromosomowe), dotyczy detoksykacji pośrednich produktów metabolizmu, homeostazy komórki i przesyłania sygnałów wewnątrzkomórkowych, a także wirulencji (AMINOV 2009). Innym przykładem są enzymy hydrolizujące pierścienie antybiotyków β -laktamowych, β -laktamazy, które prawdopodobnie były początkowo białkami PBP, zaangażowanymi w syntezę peptydoglikanu. Zdolność do hamowania aktywności antybiotyków β -laktamowych, pojawiła się jako swego rodzaju „skutek uboczny” ich pierwotnej funkcji (MARTÍNEZ i współaut. 2009).

To w wyniku silnej presji selekcyjnej wywieranej przez antybiotyki w ciągu ostatnich dziesięcioleci od czasu, kiedy wprowadzono je do terapii, geny te zmieniły swoje funkcje bez zmiany sekwencji samego genu, a także swoją lokalizację i stały się genami oporności. Pierwotne geny oporności obecne w środowisku określane są mianem naturalnego resistomu. Naturalną odpowiedź komórki bakterii na antybiotyki stanowi: zastosowanie istniejącej wcześniej „maszyny”, tzn. wykorzystanie genów oporności występujących u bakterii syntetyzujących antybiotyki,

modyfikacja istniejących (odpowiedź pro-aktywna) lub nabytych genów (odpowiedź post-aktywna). W większości przypadków naturalnym źródłem genów oporności są bakterie *Streptomyces* spp., które są izolowane z gleby (CANTON 2009). Wśród podstawowych mechanizmów warunkujących oporność można wymienić: system „*efflux pumps*”, modyfikacje genów, których produkty są celem działania dla antybiotyków oraz enzymatyczną inaktywację antybiotyków.

Dowodzono, że mikroflora środowiska posiada znacznie większą liczbę genów oporności niż te, nabyte przez bakterie patogenne i nie zawsze są one ograniczone tylko do producentów antybiotyków (ALLEN i współaut. 2010). Ponadto, różne ekosystemy mogą zawierać różne geny oporności, co oznacza, że nadal nie jesteśmy w stanie oszacować liczby potencjalnych genów oporności występujących w naturalnych ekosystemach. Co ważniejsze, geny obecne na MGE w komórkach ludzkich patogenów bakteryjnych można znaleźć niemal wszędzie, w tym w dziewiczych ekosystemach lub u dzikich zwierząt, które nie miały kontaktu z antybiotykami (MARTÍNEZ 2009). Oznacza to, że geny oporności na antybiotyki zawsze były obecne w środowisku naturalnym i że mogą utrzymywać się nawet przy braku presji selekcyjnej. Jednak dopiero obecność antybiotyków wprowadzonych do środowiska w wyniku działalności człowieka doprowadziła do szerokiego ich rozpowszechnienia wśród bakterii jako efekt wszechobecnej presji selekcyjnej, jak również do tworzenia zupełnie nowych specyficznych mechanizmów oporności i ich rearanżacji.

MECHANIZMY OPORNOŚCI NA ANTYBIOTYKI

Oporność na jeden związek przeciwdrobnoustrojowy może być spowodowana przez różne mechanizmy. Możliwe jest również, aby oporność na dany lek była związana z kilkoma różnymi mechanizmami oporności.

Wyróżniane są następujące mechanizmy oporności na antybiotyki (MARKIEWICZ i KWIATKOWSKI 2001, ALEKSHUN i LEVY 2007):

- modyfikowanie miejsca docelowego działania leku;
- inaktywowanie leku z udziałem enzymów komórkowych;
- usuwanie antybiotyku lub chemioterapeutyku z komórki poprzez pompy;
- hamowanie transportu leku do wnętrza komórki;
- wytworzenie alternatywnej drogi umożliwiającej ominięcie etapu wrażliwego na lek;
- zwiększenie produkcji enzymu, który jest inaktywowany przez lek;

- wytworzenie większego stężenia metabolitu, będącego antagonistą inhibitora (antybiotyku, bądź chemioterapeutyku);

- obniżenie zapotrzebowania na produkt szlaku metabolicznego, na którego przebiegu wpływa lek;

- wprowadzenie zmian w systemach regulacyjnych niebędących bezpośrednio związanych ze mechanizmem działania związku antydrobnoustrojowego;

- obniżenie stężenia, bądź aktywności enzymu katalizującego aktywację nieczynnej formy chemioterapeutyku w formę aktywną (reduktaza nitrofuranowa).

MECHANIZMY ROZPOWSZECHNIANIA OPORNOŚCI

Bakterie uzyskują oporność poprzez transfer determinant oporności w wyniku HGT i powstanie specyficznej mutacji. Jednak przeważająca większość mechanizmów jest pozyskiwana za pośrednictwem HGT, od innych, często taksonomicznie oddalonych bakterii (ALEKSHUN i LEVY 2007, AMINOV 2009). Wśród mechanizmów związanych z HGT można wymienić: modyfikacje leku, „ochronę” celu działania antybiotyku, „wymianę” celu w komórce bakteryjnej wrażliwego na antybiotyki i pojawienie się nowego systemu pomp typu *efflux* (ANDERSSON i HUGHE 2010). Powszechnym mechanizmem oporności, np. na chinolony, ryfamycyny i fosfomicynę, jest mutacja genów kodujących białka docelowe.

Rozwój oporności jest procesem wysoce złożonym, który nie został jeszcze w pełni poznany. Bezsprzecznie znane są 3 fakty: 1. stosowanie antybiotyków sprzyja wzrostowi oporności na wiele różnych związków, nawet wykazujących odmienny mechanizm działania (oporność krzyżowa); 2. oporność nie zawsze można przewidzieć, tzn. czasami brak jest korelacji między stężeniem antybiotyków bądź jego metabolitów, a efektem przez nie wywoływanym; 3. trudno jest ocenić, jak długo utrzymuje się oporność bakterii, przy braku presji selekcyjnej (KÜMMERER 2004). Zmiany w tolerancji organizmów, w wyniku ekspozycji na określony związek są mierzone za pomocą tolerancji indukowanej zanieczyszczeniem (ang. pollution-induced community tolerance, PICT). Wskaźnik PICT jest często analizowany w połączeniu z innymi metodami, np. PLFA (ang. phospholipid fatty acid analysis), analizą fosfolipidów kwasów tłuszczowych, która wskazuje na jednoczesne zmiany struktury społeczności mikroorganizmów (DING i HE 2010).

Wiadomo również, że transfer i rozwój nowych kombinacji genów oporności zachodzi częściej w złożonych społecznościach o

wysokim zagęszczeniu populacji bakteryjnych, m.in. w biofilmach (HØIBY i współaut. 2010). Biofilmy występują w różnych obszarach związanych z medycyną, przemysłem, zbiornikach oczyszczania ścieków, w osadach, glebie i wodzie (KÜMMERER 2004). Tworzenie takich konsorcjów to swego rodzaju sposób na przeżycie w trudnych i zmieniających się warunkach środowiskowych. Dane literaturowe wskazują, że warunki stresowe panujące w zanieczyszczonym środowisku mogą promować rekombinacje i HGT, co przy okazji powoduje rozprzestrzenianie się genów oporności (MARTÍNEZ 2008). Plazmidy mogą zawierać także geny zapewniające zdolność do przeżycia w obecności związków toksycznych takich jak np. substancje ropopochodne, detergenty, metale ciężkie i pestycydy, co ze względu na rosnące wciąż zanieczyszczenie środowiska, faworyzuje przeżycie bakterii niosących takie plazmidy (MARTÍNEZ i współaut. 2009, 2015). Dowiedziono, że zanieczyszczenie metalami ciężkim sprzyja selekcji szczepów opornych (MARTÍNEZ 2008). Wykazano również, że oporność krzyżowa na metale ciężkie i antybiotyki związana z obecnością na plazmidzie genów oporności na antybiotyki i metale, powoduje utrzymanie się oporności na antybiotyki, nawet przy ich braku w środowisku, ale przy skażeniu metalami (MARTÍNEZ 2009).

Badania naukowe pokazują jaki potencjał różnorodnych nieznanymi wcześniej mechanizmów oporności drzemie w ekosystemie glebowym (RIESENFELD i współaut. 2004). W jednej z prac autorzy opisują 480 szczepów bakterii z rodzaju *Streptomyces* zdolnych do wzrostu w obecności 21 związków antybakteryjnych (naturalnych, półsyntetycznych i syntetycznych), należących do ośmiu różnych grup pod względem celu działania w komórce bakteryjnej (D’COSTA i współaut. 2006). Wszystkie szczepy wykazywały oporność jednocześnie na siedem lub osiem związków, dwa szczepy na 15 i 21 różnych antybiotyków. Analiza genetyczna wykazała prawie 200 różnych profili oporności, a wszystkie szczepy były odporne na fosfomicynę, trimetoprim i daptomicynę - nowy lek w leczeniu zakażeń gronkowcowych. Zaobserwowano też oporność wobec wankomycyny i makrolidów: erytromycyny i telitromycyny, która jest stosowana w przypadku oporności patogenów na inne makrolidy, a więc tzw. lek ostatniej szansy (D’COSTA i współaut. 2006). W kolejnych pracach wykryto mechanizmy oporności związane z enzymatyczną modyfikacją leku lub pompami typu *efflux*, a sekwencje kodujące geny warunkujące te mechanizmy były różne od poznanych do tej pory (RIESENFELD i współaut. 2004, DANTAS i współaut. 2008). Zaobserwowano także obecność

genu kodującego β -laktamazę o szerokim spektrum działania (*CTX-M*), zanim stał się on poważnym problemem klinicznym (KNAPP i współaut. 2010). Biorąc pod uwagę zakres tych badań oraz fakt zdolności do wzrostu w warunkach laboratoryjnych tylko niewielkiego odsetka bakterii, wydaje się, że w naturze występuje znacznie większy stopień oporności i różnorodność mechanizmów niż pierwotnie sądzono.

Kluczowe w przewidywaniu losów genów oporności w środowisku naturalnym jest zrozumienie ich wpływu na fizjologię bakterii. Jak wspomniano wcześniej, celem działania antybiotyków są funkcje istotne dla bakterii. W związku z tym logicznym wydaje się, iż szczepy odporne „cierpią” na obniżenie żywotności. Bowiernie oporność jest często związana z obniżeniem bakteryjnej sprawności (ang. fitness), czyli z metabolizmem i zdolnością do przeżycia i rozmnażania (ANDERSSON i HUGHE 2010). Transfer genów oporności niesie ze sobą spadek wydajności bakterii, gdyż jest procesem bardzo kosztownym energetycznie dla komórki bakterii. Postuluje się, że obniżenie spożycia leków antybakteryjnych spowoduje wzrost wrażliwości bakterii na antybiotyki i przyczyni się do „wymiany” bakterii opornych na wrażliwe. W dłuższym okresie pozwoli to bakteriom wrażliwym na wygranie konkurencji ze szczepami opornymi. Jednak w wielu przypadkach wykazano, iż mimo możliwości potencjalnej rewersji oporności, proces ten zachodzi bardzo wolno (ANDERSSON i HUGHE 2010). Ponadto, część populacji bakterii opornych nadal pozostaje, ponieważ geny oporności są trudne do wyeliminowania, nawet przy braku antybiotykowej presji selekcyjnej (patrz wyżej, metale ciężkie). Udowodniono, że jeśli w środowisku pozostanie niewielka liczba szczepów opornych, po ponownym wprowadzeniu antybiotyków oporność rozpowszechni się i modyfikuje znacznie szybciej niż pierwotnie. Biorąc to pod uwagę, taka całkowita rewersja jest niestety mało prawdopodobna.

POSUMOWANIE I WNIOSKI

Niezaprzeczalne jest, że antybiotyki są niezbędne w leczeniu infekcji bakteryjnych występujących u ludzi i zwierząt. Od wielu lat naukowcy apelują o rozważne ich stosowanie. Biorąc pod uwagę fakt, że bakterie środowiskowe stanowią źródło zarówno znanych, jak i dotychczas nieznanymi mechanizmów oporności, wydaje się, że problem rozpowszechniania antybiotykooporności jest jednoznacznie związany z wszechobecną presją w postaci obecności antybiotyków dostarczanych do środowiska w wyniku działalności człowieka.

W 1998 r. Unia Europejska zabroniła podawania zwierzętom hodowlanym antybiotyków wykorzystywanych w medycynie jako promotorów wzrostu. Miało to na celu zmniejszenie wpływu antybiotyków stosowanych w rolnictwie na selekcję szczepów opornych wśród patogenów ludzkich. Natomiast w 2006 r. zakaz rozszerzono na wszystkie antybiotyki. Powstał też międzynarodowy program ochrony antybiotyków, który działa również w Polsce pod przewodnictwem prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz z Zakładu Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków (<http://www.antybiotyki.edu.pl/>). Jak można przeczytać: „Głównym celem Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA) jest poprawa bezpieczeństwa pacjentów narażonych w coraz większym stopniu na zakażenia wieloantybiotkoopornymi bakteriami, a także na trudne w leczeniu pozaszpitalne inwazyjne zakażenia bakteryjne. Na stronie internetowej NPOA można znaleźć wiele cennych informacji na temat oporności szczepów klinicznych, rekomendacje dla lekarzy i pacjentów w przypadku leczenia w różnych rodzajach zakażeń bakteryjnych. Dla środowiska naturalnego nie ma takich oficjalnych działań. Jednak z inicjatywy naukowców powstały już 2 europejskie Akcje w ramach programu COST (European Cooperation in Science and Technology, <http://www.cost.esf.org/>), dotyczące problemu antybiotkooporności w środowisku: TD0803 „Detecting evolutionary hot spots of antibiotic resistances in Europe (DARE)” (2009–2013) i ES1403 „New and emerging challenges and opportunities in wastewater reuse (NEREUS)” (2014–2018). Przedstawicielem Polski w obu akcjach jest dr hab. Magdalena Powska, prof. UW.

Pomimo rosnącego zapotrzebowania na środki antybakteryjne, przemysł farmaceutyczny nie jest zaangażowany w projektowanie nowych leków, głównie z uwagi na ogromne koszty z tym związane (WRIGHT 2010). Ostatnie odkrycie naukowców pozwala patrzeć w przyszłość nieco bardziej optymistycznie. W 2015 r. zespołu mikrobiologów z Northeastern University w Bostonie w stanie Massachusetts opublikował odkrycie nowego antybiotyku, tejsobaktyny, produkowanego przez bakterię glebową *Eleftheria terrae* (LING i współaut. 2015). Badania wykazały, że tejsobaktyna niszczy ściany komórkowe bakterii Gram-dodatnich. Zwalcza wiele powszechnych infekcji bakteryjnych, np. gruźlicę, posocznicę i zakażenia wywołane przez gronkowca złocistego, w tym szczep niewrażliwy na metycylinę (MRSA). Jest to pierwszy „nowy” antybiotyk od niemal 30 lat, ale przed wprowadzeniem na tzw. rynek

muszą zostać przeprowadzone wieloletnie i kosztowne badania kliniczne.

Pytanie o kierunek transmisji antybiotkooporności pozostaje nadal otwarte. Pierwotnie wielu naukowców i lekarzy było zdania, że kierunek jest następujący: medycyna-weterynaria-środowisko, teraz jest pewne, że jest zupełnie odwrotnie, a mnogość bakterii oraz ich fizjologiczne i genetyczne uwarunkowania sprawiają, że w odpowiedzi na presję selekcyjną może dochodzić do generowania nowych mechanizmów. Zatem to, co wydaje się najistotniejsze w chwili obecnej, to ograniczenie stosowania antybiotyków zarówno w medycynie (zwłaszcza w leczeniu pozaszpitalnym), weterynarii, jak i w rolnictwie tak, aby wyeliminować mechanizmy związane z presją selekcyjną. Jest to możliwe tylko poprzez upowszechnianie wiedzy na temat oporności, jej mechanizmów i skutków dla społeczeństwa. Obecnie konsumenci antybiotyków czerpią wiedzę na ich temat w głównej mierze z internetu. Dlatego tak istotne jest opracowanie i wprowadzenie edukacji społeczeństwa na temat działania i stosowania antybiotyków, konieczności ich ograniczania i metod właściwej utylizacji już od wieku szkolnego.

Streszczenie

Oporność bakterii na antybiotyki to narastający problem ostatnich lat. W literaturze pojawiają się liczne doniesienia o szczepach wielolekoopornych izolowanych od pacjentów. Światowa organizacja zdrowia jak i Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób szacują, że oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe powoduje co roku 25 tys. zgonów, a związane z tym koszty – z tytułu opieki zdrowotnej i strat wynikających ze spadku wydajności – wynoszą ponad 1,5 mld euro. Antybiotkooporność dotyczy nie tylko medycyny, ale również weterynarii, rolnictwa, żywności i szeroko rozumianego środowiska. Bardzo często te same gatunki bakterii, a co ważniejsze, te same geny warunkujące oporność na antybiotyki występują w wymienionych środowiskach. Liczne badania wskazują, że miejscem „zapalnym” dla rozprzestrzeniania się antybiotkooporności poza środowiskiem klinicznym są oczyszczalnie ścieków. To tam mieszają się ścieki komunalne, szpitalne, przemysłowe, pochodzące z zakładów farmaceutycznych czy z rzeźni. Razem ze ściekami do oczyszczalni ścieków dostają się bakterie odporne na antybiotyki, w tym patogeny, jak również antybiotyki, które stanowią presję selekcyjną.

LITERATURA

- ALEKSHUN M. N., LEVY S. B., 2007. *Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance*. Cell 128, 1037-1050.
- ALLEN H. K., DONATO J., WANG H. H., CLOUD-HANSEN K. A., DAVIES J., HANDELSMAN J., 2010. *Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments*. Nat. Rev. Microbiol. 8, 251-259.
- AMINOV R. I., 2009. *The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature*. Environ. Microbiol. 11, 2970-2988.

- ANDERSSON D. I., HUGHE D., 2010. *Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance?* Nat. Rev. Microbiol. 2319, 260-271.
- BENVENISTE R., DAVIES J., 1973. *Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 2276-2280.
- BERGER C. N., SODHA S. V., SHAW R. K., GRIFFIN P. M., PINK D., HAND P., FRANKEL G., 2010. *Fresh fruit and vegetables as vehicles for the transmission of human pathogens.* Environ. Microbiol. 12, 2385-2397.
- BŁASZCZYK M. K., 2007. *Mikroorganizmy w ochronie środowiska.* Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa.
- BRÖTZ-OESTERHELT H., BRUNNER N. A., 2008. *How many modes of action should an antibiotic have?* Curr. Opin. Pharmacol. 8, 564-573.
- CANTON R., 2009. *Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting.* Clin. Microbiol. Infect. 15, 20-25.
- CHOPRA I., BRENNAN P., 1998. *Molecular action of antimycobacterial agents.* Tuberc. Lung Dis. 78, 89-98.
- D' COSTA V. M., MCGRANN K. M., HUGHES D. W., WRIGHT G. D., 2006. *Sampling the antibiotic resistome.* Science 311, 374-377.
- DANTAS G., SOMMER M. O. A., OLUWASEGUN R. D., CHURCH G. M., 2008. *Bacteria subsisting on antibiotics.* Science 320, 100-103.
- DE LA TORRE A., IGLESIAS I., CARBALLO M., RAMÍREZ P., MUÑOZ M. J., 2012. *An approach for mapping the vulnerability of European Union Soils to Antibiotic Contamination.* Sci. Total Environ. 414, 672-679.
- DING CH., HE J., 2010. *Effect of antibiotics in the environment on microbial populations.* Appl. Microbiol. Biotechnol. 87, 925-941.
- FROST L. S., LEPLAE R., SUMMERS A. O., TOUSSAINT A., 2005. *Mobile genetic elements: the agents of open source evolution.* Nat. Rev. Microbiol. 3, 722-32.
- GOOTZ T. D., 2010. *The global problem of antibiotic resistance.* Crit. Rev. Immunol. 30, 79-93.
- HØIBY N., BJARNSHOLT T., GIVSKOV M., MOLIN S., CIOFU O., 2010. *Antibiotic resistance of bacterial biofilms.* Int. J. Antimicrob. Agents. 35, 322-332.
- KIM S., AGA D. S., 2007. *Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants.* J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. 10, 559-73.
- KNAPP C. W., DOLFING J., EHLERT P. A., GRAHAM D. W., 2010. *Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940.* Environ. Sci. Technol. 44, 580-587.
- KÜMMERER K., 2004. *Resistance in the environment.* J. Antimicrob. Chemother. 54, 311-320.
- KÜMMERER K., 2009. *Antibiotics in the aquatic environment. A review. Part I.* Chemosphere 75, 417-434.
- LATHERS C. M., 2001. *Role of veterinary medicine in public health: antibiotic use in food animals and humans and the effect on evolution of antibacterial resistance.* J. Clin. Pharmacol. 41, 595-599.
- LEVY S. B., MARSHALL B., 2004. *Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses.* Nat. Med. 12, S122-S129.
- LING L. L., SCHNEIDER T., PEOPLES A. J., SPOERING A. L., ENGELS I., CONLON B. P., MUELLER A., SCHÄBERLE T. F., HUGHES D. E., EPSTEIN S., JONES M., LAZARIDES L., STEADMAN V. A., COHEN D. R., FELIX C. R., FETTERMAN K. A., MILLETT W. P., NITTI A. G., ZULLO A. M., CHEN C., LEWIS K., 2015. *A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance.* Nature 517, 455-459.
- LIU B., POP M., 2009. *ARDB- Antibiotic Resistance Genes Database.* Nucleic Acids Res. 37, D443-D447.
- MANAIA C. M., NOVO A., COELHO B., NUNES O. C., 2010. *Ciprofloxacin resistance in domestic wastewater treatment plants.* Water Air Soil Poll. 208, 335-343.
- MANNANOV R. N., SATTAROVA R. K., 2001. *Antibiotics produced by Bacillus bacteria.* Chem. Nat. Compd. 37, 117.
- MARKIEWICZ Z., KWIATKOWSKI Z. A., 2001. *Bakterie antybiotyki lekooporność.* Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- MARTÍNEZ J. L., 2008. *Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments.* Science 321, 365-367.
- MARTÍNEZ J. L., 2009. *Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants.* Environ. Pollut. 157, 2893-2902.
- MARTÍNEZ J. L., BAQUERO F., 2014. *Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space.* Ups. J. Med. Sci. 119, 68-77.
- MARTÍNEZ J. L., FAJARDO A., GARMENDIA L., HERNANDEZ A., LINARES J. F., MARTINEZ-SOLANO L., SANCHEZ M. B., 2009. *A global view of antibiotic resistance.* FEMS 33, 44-65.
- MARTÍNEZ J. L., COQUE T. M., BAQUERO F., 2015. *What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes.* Nat. Rev. Microbiol. 13, 116-123.
- MC MANUS P. S., STOCKWELL V. O., SUNDIN G. W., JONES A. L., 2002. *Antibiotic use in plant agriculture.* Annu. Rev. Phytopathol. 40, 443-465.
- MILLER J. H., NOVAK J. T., KNOCKE W. R., PRUDEN A., 2016. *Survival of antibiotic resistant bacteria and horizontal gene transfer control antibiotic resistance gene content in anaerobic digesters.* Front. Microbiol. 7, doi: 10.3389/fmicb.2016.00263.
- PIOTROWSKA M., POPOWSKA M., 2014. *The prevalence of antibiotic resistance genes among Aeromonas species in aquatic environments.* Ann. Microbiol. 64, 921-934.
- PIOTROWSKA M., POPOWSKA M., 2015. *Insight into the mobilome of Aeromonas strains.* Front. Microbiol. 6, 494.
- POPOWSKA M., MIERNIK A., RZECZYCKA M., ŁOPACIUK A., 2010. *The impact of environmental contamination with antibiotics on levels of resistance in soil bacteria.* J. Environ. Qual. 39, 1679-1687.
- PROCÓPIO R. E., SILVA I. R., MARTINS M. K., AZEVEDO J. L., ARAÚJO J. M., 2012. *Antibiotics produced by Streptomyces.* Braz. J. Infect. Dis. 16, 466-471.
- RIESENFELD C. S., GOODMAN R. M., HANDELSMAN J., 2004. *Uncultured soil bacteria are a reservoir of new antibiotic resistance genes.* Environ. Microbiol. 6, 981-989.
- SARMAH A. K., MEYER M.T., BOXALL A. B., 2006. *A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment.* Chemosphere 65, 725-759.
- ŚWIDERSKA-BRÓŻ M., KOWAL A. L., 2007. *Wydawnictwo Naukowe PWN.* Warszawa.

- THANNER S., DRISSNER D., WALSH F., 2016. *Antimicrobial resistance in agriculture*. mBio 7, doi:10.1128/mBio.02227-15.
- THIELE-BRUHN S., 2003. *Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review*. J. Plant Nutr. Soil Sci. 166, 145-167.
- WAGNER M., LOY A., 2002. *Bacterial community composition and function in sewage treatment systems*. Current Opinion in Biotechnology 13, 218-227.
- WEBER T., CHARUSANTI P., MUSIOL-KROLL E. M., JIANG X., TONG Y., KIM H. U., LEE S. Y., 2015. *Metabolic engineering of antibiotic factories: new tools for antibiotic production in actinomycetes*. Trends Biotechnol. 33, 15-26.
- WRIGHT G. D., 2010. *Antibiotic resistance in environment: a link to the clinic?* Curr. Opin. Microbiol. 13, 589-594.
- ZHANG T., ZHANG X. X., YE L., 2011. *Plasmid metagenome reveals high levels of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in activated sludge*. PLoS One 6, e26041.
- ZHANG X. X., ZHANG T., FANG H. H. P., 2009. *Antibiotic resistance genes in water environment*. Appl. Microbiol. Biotechnol. 82, 397-414.

KOSMOS Vol. 66, 1, 81-91, 2017

MAGDALENA POPOWSKA

University of Warsaw, Faculty of Biology, Institute of Microbiology, Department of Applied Microbiology, Miecznikowa 1, 02-096
Warszawa, E-mail: magdapop@biol.uw.edu.pl

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE ENVIRONMENT – CAUSES AND CONSEQUENCES

Summary

Bacterial resistance to antibiotics is a growing problem in recent years. In the literature, there are numerous reports of multi-drug resistant strains isolated from patients. The World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control estimates that antibiotic resistance causes 25 thousand deaths every year; this generates costs of more than 1.5 billion euros – due to healthcare and the losses resulting from a decline in productivity. Antibiotic resistance concerns not only clinical medicine but also veterinary, agriculture, food industry and broadly understood environment. Very often the same species of bacteria and, more importantly, the same antibiotic resistance genes are carried by bacteria present in the mentioned environments. Numerous studies indicate that the “hot spots” for the spread of antibiotic resistance outside the clinical environment are wastewater treatment plants, where there are mixed municipal, hospital and industrial sewages and wastewaters derived from pharmaceutical companies or the slaughterhouses. Therefore, the antibiotic resistant bacteria, including pathogens, as well as antibiotics that determine selective pressure thus enter sewage treatment plants with wastewaters.