

Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie,
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin,
e-mail: krzysztof.buczek@up.lublin.pl

KRZYSZTOF BUCZEK, MATEUSZ MARĆ

Antybiotykooporność bakterii – przyczyny i skutki

Bacterial antibiotic resistance – reasons and effects

Streszczenie. Leki przeciwdrobnoustrojowe są stosowane od wielu lat w zwalczaniu chorób zakaźnych ludzi i zwierząt. Wystąpienie i rozpowszechnienie oporności na antybiotyki jest efektem współdziałania wielu wzajemnie ze sobą powiązanych czynników. Oporność na antybiotyki jest naturalnym zjawiskiem biologicznym, spowodowanym głównie selektywną presją środowiska na skutek stosowania w medycynie i weterynarii antybiotyków jako promotorów wzrostu oraz w profilaktyce u zwierząt gospodarskich i w stadach drobiu. U większości bakterii opornych na antybiotyki antybiotykooporność jest uwarunkowana istnieniem ruchliwych składników genomu (R-plazmidów, transpononów), które są nośnikami genów oporności. Geny oporności są przekazywane przez bakterie pionowo do potomstwa lub poziomo w procesie koniugacji, transformacji i transdukcji. Wzrost antybiotykooporności bakterii odgrywa istotne znaczenie w ochronie zdrowia. Choroby wywołane przez bakterie antybiotykooporne nie reagują na leczenie, dłużej trwają i stwarzają większe ryzyko śmierci. Ponadto antybiotykooporne bakterie mogą być przekazane przez zwierzęta ludziom, albo w łańcuchu pokarmowym, albo podczas kontaktów bezpośrednich, co może być przyczyną rozwoju zakażeń opornych na leczenie antybiotykami. Stosuje się różnorodne strategie zapobiegania wystąpieniu antybiotykooporności i jej transmisji ze zwierząt na człowieka.

Słowa kluczowe: antybiotyki, oporność, bakterie

WSTĘP

Odkrycie penicyliny zapoczątkowało nową erę w leczeniu chorób zakaźnych ludzi i zwierząt. Wkrótce po odkryciu tego pierwszego antybiotyku pojawiły się następne – naturalne i półsyntetyczne. Dzięki nim lekarze medycyny i weterynarii uzyskali potężny oręż do walki z chorobami zakaźnymi, które do tej pory były często przyczyną chorób milionów i śmierci setek ludzi i zwierząt [Wright and Wilkowske 1991, Bartza and Travers 2002]. Wydawało się, że odkryto leki przeciwbakteryjne, których skuteczności

w przyszłości nic nie zgrozi. Ale już w latach 50. XX w. zaobserwowano bakterie odporne na antybiotyki i pojawiły się problemy terapii chorób przez nie wywołanych [WHO 1999, Angulo *et al.* 2004]. Obecnie problemy z bakteriami opornymi na antybiotyki są tak samo złożone i trudne [Moellering 1995, 1998a, b, WHO 1999]. O wadze tych problemów świadczy m.in. fakt, że 18 listopada we wszystkich krajach członkowskich Unii Europejskiej obchodzony jest od 2008 r. Dzień Wiedzy o Antybiotykach (European Awareness Day). Ma to na celu popularyzację wiedzy o właściwościach antybiotyków, ich racjonalnym stosowaniu, ryzyku, jakie wiąże się z nieodpowiednim leczeniem nimi, a także o antybiotykooporności i jej skutkach dla zdrowia człowieka i zwierząt.

Coraz większy problem stanowią bakterie Gram-dodatnie odporne jednocześnie na kilka antybiotyków i chemioterapeutyków, a wśród nich zwłaszcza gronkowce odporne na metycylinę, pneumokoki odporne na penicyliny oraz enterokoki odporne na wankomycynę (VRE – vancomycin resistant enterococci) [Murray 1992, Moellering 1998c, Taccconelli *et al.* 2008]. Wiele izolatów VRE, głównie *Enterococcus faecium*, jest opornych na wszystkie dotychczas znane antybiotyki [Eliopoulos 1997]. Okazało się, że wankomycyna, będąca często „antybiotykiem ostatniej szansy”, jest nieskuteczna w przypadku infekcji wywołanych przez powszechnie występujące szczepy gronkowców i paciorkowców [Chang *et al.* 2003]. Infekcje spowodowane przez VREF i *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA – Methycillin Resistant *Staphylococcus aureus*) są szczególnie niebezpieczne dla pacjentów leczonych szpitalnie oraz dla osób z upośledzoną czynnością układu immunologicznego [Holmberg *et al.* 1987, Moellering 1998c, Srinivasan *et al.* 2002].

Zagadnieniem nadal pozostającym w centrum uwagi lekarzy medycyny i weterynarii, biotechnologów oraz naukowców zajmujących się żywieniem zwierząt i człowieka są sposoby oraz mechanizmy transferu antybiotykooporności bakterii, pozostałości antybiotyków w produktach spożywczych zwierzęcego pochodzenia i ich wpływu na zdrowie człowieka i zwierząt. Szybka identyfikacja bakterii wywołujących chorobę zakaźną i ustalenie ich wrażliwości na leki, w tym na antybiotyki, powinna stanowić podstawę terapii w chorobach zakaźnych. Zaniechanie tych działań jest często przyczyną braku efektów leczenia, pociąga za sobą konieczność stosowania leków o szerokim spektrum działania i często przyczynia się do szerzenia się bakterii antybiotykoopornych. Stwarza ponadto zagrożenie przeniesienia przez bakterie zoonotyczne genów oporności na bakterie chorobotwórcze dla ludzi, znajdujące się przejściowo w przewodzie pokarmowym człowieka [van den Boogard and Stobberingh 1999, Barza and Trawers 2002].

PRZYCZYNY ROZWOJU OPORNOŚCI BAKTERII NA ANTYBIOTYKI

Oporność na leki jest naturalnym zjawiskiem biologicznym, na który wpływa wiele czynników, a wśród nich działalność człowieka. Z reguły wyróżnia się dwa typy antybiotykooporności: wrodzoną i nabytą. Oporność wrodzona jest naturalną niewrażliwością niektórych gatunków lub rodzajów bakterii na pewne antybiotyki, co jest uwarunkowane strukturą komórki, uniemożliwiająca np. antybiotykom wnikanie do jej wnętrza i działanie w niej. To zjawisko obserwuje się w przypadku większości bakterii Gram-ujemnych, które są odporne na działanie penicylin naturalnych.

Skutkiem ewolucji bakterii są mutacje spontaniczne, dzięki którym mogą one w sposób optymalny przystosować się do przeżycia w zmieniającym się środowisku.

W pewnych sytuacjach dzięki selekcji naturalnej zwiększa się tempo mutacji jako efekt zmienności systemu kontrolującego prawidłowość replikacji i reperacji DNA komórki bakteryjnej. Na zmianę tempa mutacji, również w przypadku antybiotykooporności, wpływa liczba mutacji konieczna do adaptacji w zmienionym środowisku, wielkość populacji bakteryjnej, współzawodnictwo z innymi bakteriami, migracja, zmienność środowiska [Denamur and Matic 2006].

U podstaw antybiotykooporności nabytej, która polega na uzyskaniu niewrażliwości na określony antybiotyk lub grupę antybiotyków, niekiedy na kilka, kilkanaście różnych antybiotyków przez bakterie uprzednio na nie wrażliwe, leżą spontaniczne mutacje genomu. Pojawiają się one z częstotliwością 1 na 10^8 – 10^9 podziałów chromosomalnych. Selektywna presja środowiska związana z powszechnym, a często przy tym niedokładnie kontrolowanym stosowaniem antybiotyków umożliwia adaptację i przeżycie bakterii mających geny oporności na antybiotyki [Albrich *et al.* 2004]. W rozwoju antybiotykooporności bakterii chorobotwórczych dla człowieka dużą rolę odgrywa konsumpcja zanieczyszczonych antybiotykami produktów spożywczych, takich jak mięso, mleko, jaja, pochodzących od zwierząt leczonych antybiotykami, u których nie przestrzegano okresów karencji [Khachatourians 1998].

Antybiotyk obecny w środowisku bakterii (w leczonym organizmie) eliminuje bakterie wrażliwe, ułatwiając jednocześnie namnożenie bakterii opornych. Ten tzw. pionowy transfer genów oporności powoduje powstanie populacji bakterii opornych na antybiotyk. W przypadku *Escherichia coli* w obecności dużych stężeń streptomycyny jedna na 10^9 komórek nabywa oporności na ten antybiotyk. Jakkolwiek mutacje pojawiają się rzadko, to jednak uwzględniając szybkość rozmnażania się bakterii, a tym samym ich ilość, możliwość pojawienia się komórek opornych na określony antybiotyk jest duża.

Drugim mechanizmem nabywania antybiotykooporności przez bakterie jest horyzontalne (poziome) przenoszenie genów oporności z opornej komórki bakteryjnej na antybiotykowrażliwe komórki bakteryjne w procesie koniugacji, transformacji lub transdukcji [Martinez 2008]. Plazmidy odgrywają podstawową rolę w przenoszeniu genów kodujących oporność na antybiotyki pomiędzy różnymi bakteriami. W przypadku niektórych antybiotyków taką samą rolę odgrywają transpozony [Murray 1992, Tsubokura *et al.* 1995, Alekshun and Levy 2007] i integrony [Alekshun and Levy 2007].

Istnieją też dane wskazujące na aktywną rolę bakterii w mutacji własnego genomu jako odpowiedź na działanie czynników uszkodzających DNA, która polega na indukcji białek pobudzających mutacje. Jeżeli w mutacjach w kierunku antybiotykooporności jest zaangażowany ten mechanizm, to można uzyskać nowe narzędzie w walce z bakteriami antybiotykoopornymi, stosując specyficzne polimerazy DNA [Foster 2000, Rosenberg 2001, Friedberg *et al.* 2002].

Jedną z ważnych dróg transferu antybiotykoopornych bakterii są bezpośrednie kontakty zdrowych zwierząt ze zwierzętami nosicielami antybiotykopornych bakterii oraz z paszami i środowiskiem zanieczyszczonymi tymi bakteriami. Transport antybiotykopornych bakterii ze zwierząt na człowieka odbywa się trzema drogami. Po pierwsze, za pośrednictwem pokarmu (mleka, mięsa, jaj, ryb i ich przetworów) zanieczyszczonego antybiotykopornymi bakteriami [Mathew *et al.* 2007]. Po drugie, przez bezpośredni kontakt człowieka ze zwierzętami. Tą drogą człowiek może zakazić się od psów gronkowcami opornymi na metycylinę (MRSA) [Damborg *et al.* 2009]. Ważne znaczenie w transferze odgrywa też środowisko zanieczyszczone antybiotykopornymi bakteriami pochodzenia zwierzęcego.

MECHANIZMY ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI BAKTERII

Bakterie są wyposażone w mechanizmy, dzięki którym stają się niewrażliwe na działanie antybiotyków. Polegają one na inaktywacji antybiotyku poprzez modyfikację jego cząsteczki, zmianę celu (target) działania antybiotyku w komórce, szybkie usuwanie antybiotyku z komórki bakteryjnej dzięki mechanizmowi „pompy wypływowej” oraz przez współdziałanie kilku z podanych mechanizmów.

Najczęstszym mechanizmem antybiotykooporności jest enzymatyczna inaktywacja antybiotyku przez enzymy produkowane przez bakterie odporne. Do najlepiej poznanych enzymów należą β -laktamazy. Te enzymy przez hydrolizowanie wiązania chemicznego C-N w pierścieniu β -laktamowym antybiotyku, który odgrywa kluczowe znaczenie w aktywności tych antybiotyków (penicyliny, cefalosporyny), niszczą ich aktywność [Savjani *et al.* 2009].

Komórka bakteryjna ogranicza dostęp antybiotyku do „celu” jego działania, zmniejszając przepuszczalność ściany komórkowej, zmieniając jej strukturę oraz strukturę i ilości poryn, będących białkowymi kanałami umożliwiającymi antybiotynom wnikanie do peryplazmy bakterii Gram-ujemnych [Bruin and Rile 2007]. Ten mechanizm antybiotykooporności występuje np. w przypadku antybiotyków aminoglikozydowych. W przypadku wankomycyny oporność jest związana ze zmianą alaniny (występującej w murynie) na mleczan. Podczas gdy D-alanylo-D-alanina ma zdolność wiązania wankomycyny, to D-alanylo-D-mleczan jest tej właściwości pozbawiony, przez co antybiotyk nie zwiąże się z komórką i nie może działać [Savjani *et al.* 2009].

Modyfikacja mechanizmów wydalania produktów przemiany materii z komórki (pompy wypływowe) związana z antybiotykoopornością polega na zwiększeniu wypływu antybiotyku, który przedostał się do komórki. Tym samym jego stężenie w cytoplazmie komórki jest niewystarczające do działania przeciwbakteryjnego. Ten mechanizm jest zaangażowany w oporności bakterii Gram-dodatnich na makrolidy. Bierze też udział w oporności na tetracykliny [Li and Nikadio 2009] i oporności na wiele antybiotyków równocześnie [Aleksun and Levy 2007].

Jednym z mechanizmów antybiotykooporności jest zmiana „celu” działania antybiotyku w komórce. Bakterie odporne produkują enzymy modyfikujące rybosomy bakteryjne w taki sposób, że nie wiążą antybiotyku (ochrona rybosomy), a tym samym nie dochodzi do zahamowania translacji i produkcji białek bakteryjnych. Efektem jest oporność np. na erytromycynę i linkozamidy. Natomiast w przypadku tetracyklin do tego mechanizmu antybiotykooporności dołącza się zmiana mechanizmu pompy wypływowej.

Innym mechanizmem jest synteza enzymów modyfikujących antybiotyk, co umożliwia jego związanie z rybosomem bakteryjnym. Transacetylaza chloramfenikolu powoduje przejście chloramfenikolu w acetylochloramfenikol, który nie ma działania antybiotycznego [Ruiz *et al.* 1999, Rosengren *et al.* 2001].

STRATEGIE POSTĘPOWANIA W CHOROBYCH WYWOŁANYCH
PRZEZ ANTYBIOTYKOOPORNE BAKTERIE

W przypadku bakterii antybiotykoopornych mogą być stosowane różnorodne strategie leczenia. Jedną z nich jest poszukiwanie nowych antybiotyków aktywnych wobec opornych szczepów bakteryjnych, co ma miejsce np. w przypadku chinologów i fluoro-

chinolonów [Andriole 2000]. Stosuje się także mieszanki antybiotyków, a w przypadku antybiotyków β -laktamowych łączy się je z kwasem klawulanowym, dzięki czemu nie ulegają unieczynnieniu, ponieważ kwas klawulanowy hamuje produkcję β -laktamazy. W kolejnej strategii leczenia używa się substancji przeciwbakteryjnych produkowanych przez rośliny [Singh *et al.* 2002], stosuje się również terapie, w których używa się bakteriofagów oraz polipeptydów kationowych.

Dwie ostatnie strategie wydają się bardzo interesujące. Być może zostaną zastosowane na szerszą skalę zarówno w medycynie, jak i w weterynarii. Myśl wprowadzenia bakteriofagów do terapii chorób bakteryjnych nie jest nowa, jednak postęp w antybiotykoterapii zahamował ich wykorzystanie w lecznictwie. Jednakże wraz ze wzrostem liczby szczepów bakterii opornych na antybiotyki i pojawieniem się bakterii opornych na wiele leków wzrosło zainteresowanie bakteriofagami jako alternatywnymi lekami przeciwbakteryjnymi [Barrow and Soothill 1997, Weber-Dąbrowska *et al.* 2000, Sulakvelidze *et al.* 2001, Matur *et al.* 2003]. Dzięki wybiórczemu działaniu fagów na określony gatunek bakterii, terapia fagowa nie uszkadza fizjologicznej flory bakteryjnej organizmu, a tym samym nie mogą rozwijać się infekcje wywołane przez zarazki względnie chorobotwórcze, co często obserwuje się w przypadku likwidacji flory bakteryjnej przez antybiotyki o szerokim spektrum działania [Carlton 1999]. Bakteriofagi replikujące się w organizmie leczonych zwierząt mogą rozprzestrzenić się przez kontakt na nieleczone zwierzęta, co może ułatwić zapobieganie i leczenie zakażeń bakteryjnych [Smith *et al.* 1987]. Godny uwagi jest fakt braku oporności krzyżowej na fagi i na bakterie. Tym samym w przypadku pojawienia się szczepów bakteryjnych opornych na faga, można w leczeniu stosować antybiotyk, gdyż małe jest prawdopodobieństwo równoczesnej mutacji w kierunku oporności na faga i na antybiotyk. Istnieje możliwość wyprodukowania tzw. koktajlów fagowych, cechujących się szerszym spektrum działania przeciwbakteryjnego, a także uzyskanie na drodze inżynierii genetycznej „superbakteriofaga”, który będzie się charakteryzował selektywnym niszczeniem równocześnie kilku różnych gatunków i szczepów bakteryjnych. Rekombinant ScFv-faga M13 niszczy *Helicobacter pylori*, reagując z powierzchniowym monomerycznym białkiem tego zarazka o masie 30 kDa [Cao *et al.* 2000]. Należy jednak liczyć się z szeregiem ograniczeń w przypadku terapii bakteriofagami [Lorch 1999], takich jak: możliwość replikacji bakteriofagów w komórkach leczonych ludzi i zwierząt oraz ewentualne ich niekorzystne działanie na zainfekowane komórki, negatywny wpływ fagów na efekty uodparniania szczepionkami zawierającymi w swoim składzie żywe atenuowane drobnoustroje, możliwość wystąpienia zjawiska transdukcji ogólnej lub ograniczonej i rozchodzenia się między komórkami bakteryjnymi (przy udziale bakteriofagów) cech lekooporności, zjadliwości i inwazyjności [Boyd *et al.* 2001]. Znane są już sposoby eliminacji tych ograniczeń [Hanlon 2007, Yacoby 2007].

Różnorodność mechanizmów działania kationowych peptydów odpornościowych (AMP – antimicrobial peptides) owadów i ukierunkowanie ich działania głównie, a w wielu przypadkach wyłącznie na bakterie Gram-ujemne lub Gram-dodatnie oraz duża aktywność stwarzają możliwość wykorzystania przynajmniej niektórych z nich jako leków alternatywnych, ale też jako leków z wyboru w terapii chorób bakteryjnych wywołanych przez bakterie odporne na dotychczas stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki [Vunnam 1997]. Działanie cekropin ukierunkowanych na bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza *Escherichia coli* oraz na *Pseudomonas*, które są z reguły odporne na

antybiotyki, swoisty mechanizm działania na błonę komórkową (membrane disrupting activity) oraz stabilność wskazują na ich znaczenie jako potencjalnych chemioterapeutyków. Niezmiernie ważną właściwością cekropin jest to, że nie działają zupełnie na organizmy eukariotyczne, a tym samym nie mają działania ubocznego na organizm leczonych pacjentów. Sapecyny, zwłaszcza izoforma C sapecyn, których mechanizm działania różni się od mechanizmu działania przeciwbakteryjnego antybiotyków β -laktamowych, mogą znaleźć zastosowanie w przypadku szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę [Gliński *et al.* 2006].

PIŚMIENNICTWO

- Albrich W.C., Monnet D.L., Harbarth S., 2004. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 514–517.
- Alekshun M., Levy S.B., 2007. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell* 128, 1037–1050.
- Andriole V., 2000. *The Quinolones*. III ed. Academic Press.
- Angulo F.J., Nunnerz. A., Bair H.D.L., 2004. Antimicrobial resistance in zoonotic enteric pathogens. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epis.* 23, 485–496.
- Barrow P.A., Soothill J.S., 1997. Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. *Trends Microbiol.* 5, 268–271.
- Barza M., 2002. Potential mechanisms of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animals. *Clin. Infect. Dis.* 34, 5123–5126.
- Barza M., Travers K., 2002. Excess infections due to antimicrobial resistance to attributable infections. *Clin. Infect. Dis.* 34, 5126–5130.
- Van den Boogard A.E., Stobberingh E.E., 1999. Antibiotic usage in animals: impact on bacteria resistance and public health. *Drugs* 58, 589–607.
- Boyd E. F., Davis B.M., Hochhut B., 2001. Bacteriophage – bacteriophage interactions in the evolution of pathogenic bacteria. *Trends Microbiol.* 9, 137–144.
- Bruin de M.A., Riley L.W., 2007. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. *BMC Infect. Dis.* 10, 7–24.
- Cao J., Sun Y., Berglindh T., Mellgard B., Li Z, Mardh B., Mardh S., 2000. Helicobacter pylori-antigen-binding fragments expressed on the filamentous M13 phage bacterial growth. *Biochem. Biophys. Acta* 1474, 107–113.
- Carlton M., 1999. Phage therapy: past history and present prospects. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 47, 267–274.
- Chang S., Sievert D.M., Hageman J.C., Boulton M.L., Tenover F.C., Downes F.P., Shah S., Rudrik J.T., Pupp G.R., Brown W.J., Cardo D., Fridkin S.K., 2003. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N. Engl. J. Med.* 348, 1342–1347.
- Damborg P., Top J., Hendrickx A.P., Dawson S., Willems R.J., Guardabassi L., 2009. Dogs are a reservoir of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* lineages associated with human infections. *Appl. Environ. Microbiol.* 75, 2360–2365.
- Denamur E., Matic I., 2006. Evolution of mutation rates in bacteria. *Mol. Microbiol.* 60, 820–827.

- Eliopoulos G.M., 1997. Vancomycin-resistant enterococci. Mechanisms and clinical relevance. *Inf. Dis. Clin. North. Amer.* 11, 851–865.
- Foster P.L., 2000. Adaptive mutation: Implications for evolution. *BioEssays* 22, 1067–1074.
- Friedberg E.C., Wagner R., Radman M., 2002. Specialized DNA polymerases, cellular survival, and the genesis of mutations. *Science* 296, 1627–1630.
- Gliński Z., Kostro K., Chełmiński M., 2006. Polipeptydy przeciwdrobnoustrojowe owadów alternatywą w leczeniu zakażeń zwierząt, ludzi i roślin. *Życie Wet.* 81, 31–35,
- Hanlon G.W., 2007. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 30, 118–128.
- Holmberg S.D., Solomon S.L., Blade P.A., 1987. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev. Infect. Dis.* 9, 1065–1078.
- Khachatourians G.G., 1998. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Can. Med. Ass. J.* 159, 1129–1236.
- Kimura S., Ikeda T., Eda T., Mitsui Y., Nakata K., 1976. R plasmids from *Yersinia*. *J. Gen. Microbiol.* 97, 141–144.
- Li X., Nikadio H., 2009. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. *Drug* 69, 1555–1623.
- Lorch A., 1999. Bacteriophages an alternative to antibiotics. *Biotech. Dev. Monitor* 39, 14–17.
- Martínez J. L., 2008. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science* 131, 365–367.
- Mathew A.G., Cissell R., Liamthong S., 2007. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. *Foodborne Pathog. Dis.* 4, 115–133.
- Mathur M.D., Vidhani S., Mehndiratta P.L., 2003. Bacteriophage therapy: an alternative to conventional antibiotics. *J. Ass. Physicians (India)* 51, 593–596.
- Moellering R.C. jr., 1995. Past, present and future antimicrobial agents. *Amer. J. Med.* 99, 115–185.
- Moellering R.C. jr., 1998a. Antibiotic resistance: lesson for the future. *Clin. Infect. Dis.* 27, 135–40.
- Moellering R.C. jr., 1998b. Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci. *Clin. Infect. Dis.* 26, 1177–1178.
- Moellering R.C. jr., 1998c. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 26, 1196–1999.
- Murray B.E., 1992. Problems and dilemmas of antimicrobial resistance. *Pharmacotherapy, suppl.* 2, 86–93.
- Rosenberg S.M., 2001. Evolving responsibly: Adaptive mutation. *Nat. Rev. Genetics* 2, 504–515.
- Rosengren, L.B., Waldner, C.L., Reid-Smith, R.J., 2009. Associations between antimicrobial resistance phenotypes, antimicrobial resistance genes, and virulence genes of fecal *Escherichia coli* isolates from healthy grow-finish pigs. *Appl. Environ. Microbiol.* 75, 1373–1380.
- Ruiz J., Capitano L., Nuñez L., Castro D., Sierra J.M., Hatha M., Borrego J.J., Vila J., 1999. Mechanisms of resistance to ampicillin, chloramphenicol and quinolones in multiresistant *Salmonella typhimurium* strains isolated from fish. *J. Antimicrob. Ther.* 43, 699–702.
- Savjani J.K., Gajjar A.K., Savjan, K.T., 2009. Mechanisms of resistance: useful tool to design antibacterial agents for drug – resistant bacteria. *MiniReviews. Med. Chemistry* 9, 194205.
- Singh G., Kapoor I.P., Pandey S.K., Singh U.K., Singh R.K., 2002. Studies on essential oils: part 10; Antibacterial activity of volatile oils of some spices. *Phytother. Res.* 16, 680–682.
- Smith H.W., Huggins M.B., Shaw K.M., 1987. Factors influencing the survival and multiplication of bacteriophages in calves and in their environment. *J. Gen. Microbiol.* 133, 1127–1135.
- Srinivasan A., Dick J.D., Perl T.M., 2002. Vancomycin resistance of staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* 15, 430–438.

- Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G jr., 2001. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 649–659.
- Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., Pozzi E., Cauda R., 2008. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 61, 26–38.
- Tsubokura M., Matsumoto A., Otsuki K., Animas S.B., Sanekata T., 1995. Drug resistance and conjugative R plasmids in *Escherichia coli* strains isolated from migratory waterfowl. *J. Wildlife Dis.* 31, 352–357.
- Vunnam S., Juvvadi P., Merrifield R.B., 1997. Synthesis and antibacterial action of cecropin and proline-arginine-rich peptides from pig intestines. *J. Peptide Res.* 49, 59–66.
- Weber-Dąbrowska M., Mulczyk M., Górski A., 2000. Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our Institute's experiments. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 48, 547–551.
- WHO, 1999. Containing of antimicrobial resistance: review of literature and report of a WHO workshop on the development of a global strategy for the containment of antimicrobial resistance. 4–5 February, Geneva. WHO Geneva, pp. 1–34.
- Wright A.J., Wilkowske C.J., 1991. The penicillins. *Mayo Clin. Proc.* 55, 1047–1063.
- Yacoby I., Bar H., Benhar I., 2007. Targeted drug-carrying bacteriophages as antibacterial nanomedicines. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 2156–2163.

Summary. Over the years, antimicrobials have controlled many serious infectious diseases in humans and animals. The emergence and spread of antibiotic resistance are complex problems driven by numerous interconnected factors. Resistance to antibiotics is a natural biological phenomenon that results largely from the selective pressure of antibiotics use in medicine, veterinary and as growth promoters or preventive agents in food-producing animals and poultry flocks. Most resistant bacteria have mobile genetic elements (R-plasmids, transposons) that carry resistance genes. Resistant bacteria can pass on their resistance genes by vertical transfer to progeny or to other related bacteria through conjugation, transformation and transduction. Increasing prevalence of resistance to antibiotics has significant public health implications. Infections caused by resistant microbes fail to respond to treatment, resulting in prolonged illness and greater risk of death. Moreover, resistant bacteria from animals may be passed to humans via the food chain or direct animal contact, and may result in resistant infections. Several different strategies can be employed to prevent emergence and transmission of antibiotic resistance from animals to humans.

Key words: antibiotics, resistance, bacteria