

Wybrane mechanizmy oporności bakterii na chemioterapeutyki

ARTUR JABŁOŃSKI, SYLWIA ZĘBEK, ANNA MOKRZYCKA

Zakład Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Jabłoński A., Zębek S., Mokrzycka A.

Selected resistance mechanisms of bacteria to chemotherapeutics

Summary

A phenomenon parallel to the spread of resistant strains is the emergence of new resistance mechanisms which are difficult to control. The aim of this article is to present selected mechanisms of resistance of both Gram-positive and Gram-negative pathogens present in human and animal environment. Natural resistance of bacteria is their permanent characteristic resulting from the biology of the given micro-organism, which prevents an antibiotic from penetrating into the bacterial cell. What is more important in practice is the acquired resistance. Bacteria develop resistance by acquiring genes encoding proteins that protect them from the effects of the antibiotic. In some cases the genes arise by mutation; in others, they are acquired from other bacteria that are already resistant to the antibiotic. These genes are often found on circular DNA fragments (plasmids) which spread easily from one bacterium to another, even from one species of bacterium to another.

Keywords: resistance, bacteria, mechanism, chemotherapeutics

Ponad sześćdziesięcioletnie powszechne stosowanie antybiotyków doprowadziło do powstania wieloopornych szczepów bakterii. Niepokojącym zjawiskiem jest ciągły globalny wzrost ich liczby, który obejmuje populację ludzi i zwierząt. Organizacje odpowiedzialne za nadzór zdrowotny: Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), Parlament Europejski (EP), a także Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorób Stanów Zjednoczonych Ameryki (CDC), uznały walkę z opornością drobnoustrojów na antybiotyki za działanie priorytetowe (1, 10, 12).

Wśród przyczyn narastania lekooporności upatruje się przede wszystkim nadużywanie antybiotyków w terapii oraz profilaktyce. Nieprawidłowe stosowanie antybiotyków, bez uprzedniej identyfikacji czynnika etiologicznego i sprawdzenia lekowrażliwości, jest najczęstszym powodem narastania oporności w lecznictwie. Równoległym zjawiskiem do rozprzestrzeniania się opornych szczepów, jest pojawianie się nowych mechanizmów oporności, które trudno kontrolować.

Oporność drobnoustrojów na dany antybiotyk (chemioterapeutyk) występuje wtedy, gdy średnie stężenie, które hamuje populację drobnoustrojów *in vitro* jest większe od stężeń uzyskiwanych poprzez racjonalne stosowanie leku *in vivo* (1). Bakterie posiadają naturalną lub nabytą oporność na antybiotyki.

Oporność naturalna to stała cecha gatunku, rodzaju, rodziny, która wynika z właściwości danych drobnoustrojów, wiąże się z brakiem zdolności penetracji antybiotyku do wnętrza komórki. Jest najprostszym typem oporności wynikającym z biologii organizmu. Przykładami naturalnie opornych bakterii na wiele antybiotyków są

szczepy należące do rodzaju *Salmonella*, pałeczki *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Staphylococcus spp.* Ogólnie pałeczki należące do rodziny *Enterobacteriaceae* posiadają naturalną oporność na: wankomycynę, erytromycynę, linkomycynę, klindamycynę, streptomycynę. Pałeczka ropy błękitnej charakteryzuje się naturalną opornością na większość antybiotyków, takich jak: ampicylina, amoksyacylina, amoksyacylina/kwas klawulanowy, cefalosporyny I i II generacji, cefuroksym, ceftriakson, trimetoprim, kwas nalidyksowy (12).

Większe znaczenie w praktyce ma oporność nabyta, która rozwinęła się w wyniku mutacji lub nabywania obcego DNA (przenoszenie genów oporności), przy początkowej wrażliwości bakterii na dany antybiotyk. W wyniku mutacji spontanicznej nawet przy braku kontaktu z lekiem powstaje oporność nabyta pierwotna. Ten typ oporności jest kodowany chromosomalnie. Natomiast oporność nabyta wtórna powstaje w wyniku kontaktu bakterii z antybiotykiem. Mechanizm genetyczny oporności wtórnej w przeciwieństwie do oporności pierwotnej jest pozachromosomalny. Za pojawienie się tego zjawiska odpowiedzialne są geny znajdujące się w kolistych fragmentach cząsteczek DNA (plazmidach) (1, 3, 12).

Geny oporności na jeden lub kilka różnych chemioterapeutyków mogą być zlokalizowane w jednym plazmidzie, wykazującym zdolność przenoszenia tych genów wśród komórek bakteryjnych. Przekazywanie plazmidów odbywa się na drodze koniugacji i transdukcji. W czasie koniugacji dochodzi do przekazywania plazmidów przez bezpośredni kontakt dwóch lub więcej komórek bakteryjnych za pomocą wytwarzanych przez nie nici białko-

wych. W procesie koniugacji mogą brać udział różne gatunki i rodzaje bakterii znacznie odległe od siebie filogenetycznie. Przekazywanie plazmidów z komórki dawcy na komórkę biorcy przez wirusy bakteryjne (bakteriofagi) odbywa się w procesie transdukcji. Proces ten jest swoisty gatunkowo w przeciwieństwie do koniugacji (1, 10, 12).

Mechanizmy antybiotykooporności polegają na:

– wytwarzaniu enzymów inaktywujących antybiotyki (β -laktamazy: ESBL, MBL, AmpC; nukleotydylotransferazy (ANT), fofsfotransferazy (APH), acetylotransferazy (ACC).

– zmianie miejsca docelowego działania leku, zmniejszeniu lub całkowitym braku łączenia się antybiotyku z komórką bakteryjną; zmiany te zachodzą w:

- białkach wiążących penicyliny PBP – antybiotyki β -laktamowe, np. penicyliny, aminopenicyliny, karboksypenicyny, ureidopenicyliny, cefalosporyny I, II, III, IV i V generacji, karbapenemy, monobaktamy, inhibitory β -laktamaz: sulbaktam, tazobaktam,

- podjednostkach rybosomów, np. makrolidy, linkozaminy, streptomycyna,

- podjednostkach gyrazy DNA, np. chinolony (enrofloksacyna).

– zmniejszeniu przepuszczalności błony komórkowej bakterii, zablokowaniu transportu antybiotyku do wnętrza komórki, np. β -laktamy, chinolony,

– energozależnym wpływie antybiotyku z wnętrza komórki bakteryjnej np. tetracykliny, chinolony, makrolity,

– ominięciu lub zastąpieniu drogi metabolicznej hamowanej przez lek, np. sulfonamidy, trimetoprim (2, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 18, 22).

Istotnym mechanizmem nabywania oporności przez bakterie jest modyfikacja docelowego miejsca działania leku. Mechanizm ten często dotyczy białek wiążących penicylinę (PBP – penicillin binding protein), a także rybosomów i enzymów uczestniczących w przemianach metabolicznych. Białka PBP wykazują aktywność DD-peptydaz i odgrywają bardzo ważną rolę w syntezie ściany komórkowej bakterii. W wyniku mutacji w genach kodujących syntezę białek PBP dochodzi do produkcji zmienionych białek, które wykazują bardzo niskie powinowactwo do antybiotyków. Tym sposobem dochodzi do powstawania wielooporności gronkowców oraz nabywania oporności na penicylinę u szczepów *Streptococcus spp.* Penicyliooporność dotycząca pneumokoków jest wynikiem mutacji punktowych zachodzących w białkach PBP. Modyfikacja miejsca docelowego działania leku jest istotna także w powstawaniu oporności na chinolony, które działają bakteriobójczo poprzez blokowanie bakteryjnej gyrazy DNA (topoizomerazy II), w następstwie mutacji w genach gyr A oraz gyr B. W efekcie tych mutacji dochodzi do wzrostu oporności na wszystkie fluorochinolony szczególnie u szczepów *Staphylococcus spp.* oraz *P. aeruginosa*. Identyczne mutacje występujące u pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* powodują oporność na niefluorowane chinolony (2, 12, 15, 18, 19, 22).

Ważnym mechanizmem antybiotykooporności jest ograniczenie przepuszczalności błony komórkowej na skutek mutacji różnych białek błonowych. W wyniku tego zostaje zaburzony transport antybiotyków do periplazmy, a z niej również do cytoplazmy. Wszelkie zmiany obejmujące białko błonowe dotyczą głównie szczepów *E. coli* oraz *P. aeruginosa*. W rezultacie dochodzi do powstania oporności na aminoglikozydy, tetracykliny i chinolony. Mutacje chromosomowe obejmujące szczepy *E. coli* powodują zmniejszenie liczby białek porynowych OmpF i przyczyniają się do powstania szczepów o fenotypie MAR (multiple antibiotic resistance). Szczepy o tym fenotypie wykazują oporność na wiele leków przeciwbakteryjnych: β -laktamy, tetracykliny, fluorochinolony i chloramfenikol (9, 12).

Tab. 1. Antybiotyki należące do makrolidów, linkozamidów, streptogramin (grupa MLS) (6)

Grupa antybiotyków	Antybiotyki stosowane w weterynarii
Makrolidy	
– z 14-węglowym pierścieniem laktozowym	Erytromycyna, oleandomycyna
– z 15-węglowym pierścieniem laktonowym	Azytromycyna
– z 16-węglowym pierścieniem laktonowym	Spiramycyna
Linkozamidy	Liknomycyna, klindamycyna
Streptograminy	Wirginiamycyna M

mujące białko błonowe dotyczą głównie szczepów *E. coli* oraz *P. aeruginosa*. W rezultacie dochodzi do powstania oporności na aminoglikozydy, tetracykliny i chinolony. Mutacje chromosomowe obejmujące szczepy *E. coli* powodują zmniejszenie liczby białek porynowych OmpF i przyczyniają się do powstania szczepów o fenotypie MAR (multiple antibiotic resistance). Szczepy o tym fenotypie wykazują oporność na wiele leków przeciwbakteryjnych: β -laktamy, tetracykliny, fluorochinolony i chloramfenikol (9, 12).

Bakterie chronią się przed działaniem antybiotyków także przez energozależny wpływ antybiotyku z wnętrza komórki bakteryjnej. W wyniku tego mechanizmu dochodzi do powstawania oporności na tetracykliny, chinolony i makrolidy. Oporność tego typu kodowana jest przez geny plazmidowe tet M i tet O. Wykształcona oporność bakterii na chinolony związana jest z wpływem chemioterapeutyku z komórki bakteryjnej zależnym od chromosomalnego genu nor A. Oporność gronkowców na makrolidy związana jest z obecnością genu msr A, który syntetyzuje białko posiadające dwa miejsca wiążące ATP (3, 12, 22).

Wykształcenie się oporności na sulfonamidy i trimetoprim wiąże się z pominięciem ogniwa zablokowanego przez chemioterapeutyk. Mechanizm działania sulfonamidów i trimetoprimu polega na blokowaniu syntezy kwasu foliowego. Sulfonamidy powodują hamowanie kondensacji kwasu PABA (kwasu para-aminobenzoowego) z dihydropteroidyną, która katalizowana jest przez syntetazę dihydropterydynową. Trimetoprim przyczynia się do hamowania reduktazy dihydrofolianu, która odgrywa istotną rolę w syntezie kwasu foliowego, ponieważ katalizuje reakcje tworzenia kwasu tymidolowego. Mechanizm oporności bakteryjnej na sulfonamidy i trimetoprim wiąże się także z syntezą zmodyfikowanych enzymów syntetazy i reduktazy (12).

Mechanizmy oporności – bakterie Gram-dodatnie

Szczególnie niebezpieczna i powodująca problemy w leczeniu jest oporność na makrolidy, linkozaminy, streptograminy (MLS) u gronkowców i paciorkowców, polegająca na: zmianie miejsca wiązania na rybosomach na skutek metylacji lub mutacji, aktywnym usuwaniu antybiotyku z komórki (efflux) oraz inaktywacji enzymatycznej. Najważniejsze znaczenie kliniczne mają dwa pierwsze mechanizmy (5, 6, 14).

Metylacja to proces, za który odpowiedzialna jest metylaza – enzym kodowany przez geny erm (erythromycin ribosome methylase) przenoszone przez plazmidy lub

transpozony. Dotychczas opisano ponad 40 różnych genów erm. Najważniejsze z nich zaliczane są do klasy erm B, występują u paciorkowców i enterokoków oraz klasy erm A i erm C u gronkowców (5, 6, 14).

U metycylinowrażliwych szczepów gronkowca za wywołanie oporności na makrolidy odpowiedzialne są geny klasy erm C przenoszone na plazmidach. Z kolei u gronkowców metycylinoopornych (MRSA) dominują geny klasy erm A, kodowane na transpozonach. Ekspresja oporności u enterokoków i paciorkowców uwarunkowana jest genami klasy erm B, rzadziej genami podgrupy klasy erm A (genami erm TR).

Mutacje miejsca docelowego obejmujące miejsca wiązania na rybosomie w obrębie genów kodujących białka rybosomalne przyczyniają się do nabywania oporności *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy (5, 6, 13).

W odniesieniu do bakterii Gram-dodatnich dobrze rozwinięty jest mechanizm aktywnego usuwania antybiotyku z komórki (efflux). Prowadzi on do nabywania oporności na makrolidy oraz wiąże się głównie z dwoma systemami transportu. W przypadku *Streptococcus spp.* oraz enterokoków mechanizm efflux związany jest z obecnością transporterów MSF kodowanych przez geny mef A i dotyczy makrolidów o krótszych pierścieniach laktonowych (14-, 15-członowe). Nie obejmuje makrolidów 16-członowych, ketolidów, linkozamidów i streptogramin.

Gronkowce posiadają transportery w postaci białek błonowych kodowanych przez geny msr A, które przenoszone są na plazmidach. Te transportery działają jak pompa, która usuwa z komórki makrolidy o 14- i 15-członowym pierścieniu laktonowym, a także streptograminy grupy B. Makrolidy o 16-członowym pierścieniu, np. klindamycyna czy streptograminy grupy A, wykazują skuteczność wobec szczepów z tym mechanizmem oporności (5, 6, 8, 14).

Ostatnio często obserwowany jest wzrost oporności *Enterococcus spp.* na wankomycynę (VRE vancomycin resistant enterococci). Enterokoki posiadają naturalną oporność na wiele dostępnych antybiotyków, m.in. cefalosporyny, aminoglikozydy, linkozamidy, oraz wykazują łatwość pozyskiwania nowych mechanizmów oporności na leki innych grup, szczególnie glikopeptydy. Mechanizm oporności tych drobnoustrojów w stosunku do glikopeptydów jest wynikiem działania zespołu genów kodujących zmienione prekursorzy peptydoglikanu wykazujące niskie powinowactwo do glikopeptydów.

Glikopeptydy (np. wankomycyna) działają wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie, ponieważ ich cząsteczki są za duże oraz zbyt hydrofilowe, by przekroczyć barierę błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych. Mechanizmem oporności bakterii Gram-dodatnich na glikopeptydy jest wytwarzanie przez bakterie zmienionych prekursorów peptydoglikanu, do których glikopeptydy nie mogą się przyłączyć (5, 6, 13).

Enzymami inaktywującymi antybiotyki są najczęściej β -laktamazy (penicylinazy), wykazujące zdolność do modyfikacji antybiotyków aminoglikozydowych, chloramfenikolu i makrolidów. Wydzielane są na zewnątrz przez bakterie Gram-dodatnie lub do przestrzeni periplazmatycznej przez bakterie Gram-ujemne. Są najważniejszym mechanizmem oporności występującym u pałeczek *Enterobacteriaceae*, ale mogą być wytwarzane także przez

bakterie Gram-dodatnie. *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* wykazują zdolność do produkcji penicylinaz, enzymów o wąskim spektrum substratowym, rozkładających naturalne penicyliny (benzylową, fenoksymetylową). β -laktamazy gronkowcowe są egzoenzymami wydzielanymi na zewnątrz komórki, natomiast ich synteza kodowana jest plazmidowo. Należą do klasy 2 wg klasyfikacji Busha i są hamowane przez inhibitory β -laktamaz (12, 17, 20, 21).

Mechanizmy oporności – bakterie Gram-ujemne

Produkcja β -laktamaz jest najczęstszym mechanizmem oporności występującym u bakterii Gram-ujemnych. Mechanizm działania β -laktamaz polega na hydrolitycznym rozkładzie wiązania amidowego, obecnego w pierścieniu β -laktamowym, co prowadzi do wytworzenia nieaktywnej postaci antybiotyku. β -laktamazy mogą też tworzyć z antybiotykiem stabilny kompleks, w wyniku czego lek nie przedostaje się lub dociera w bardzo małym stopniu do odpowiednich białek wiążących PBP. Taki mechanizm działania wykazują cefalosporynazy pałeczek Gram-ujemnych *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* i *Proteus spp.* (12, 17, 20, 21).

W piśmiennictwie mikrobiologicznym można spotkać się z kilkoma różnymi podziałami β -laktamaz. W opracowaniu posłużono się podziałem wg Bush, Jakoby i Medeiros (2), którzy dokonali podziału β -laktamaz na 4 grupy, uwzględniając zdolność do hydrolizy β -laktamów (penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy), wrażliwości β -laktamaz na działanie inhibitorów β -laktamowych (kwas klawulanowy, tazobaktam, sulbaktam) oraz wrażliwość na hamujące działanie EDTA.

Wybrane właściwości enzymatyczne

β -laktamazy typu AmpC (cefalosporynazy). Są wytwarzane przez bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.* oraz należą do klasy 1 wg Busha. Enzymy typu AmpC mogą być pierwotnie kodowane na chromosomach i wtórnie na plazmidach. Pierwotnie kodowana synteza AmpC występuje przede wszystkim u *E. coli* i *Shigella spp.* lub indukcyjnie u *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* Jeśli synteza enzymów AmpC jest kodowana pierwotnie, dochodzi do produkcji enzymów, które są niewystarczające do ujawnienia się cech oporności na antybiotyki β -laktamowe. Pojawianie się zjawiska oporności warunkowanej obecnością AmpC wymaga działania induktora. Szczepy bakteryjne pozostają odporne dopóki działa induktor (11, 15, 18, 20, 21, 23).

β -laktamazy typu ESBL. Szczepy pałeczek Gram-ujemnych produkujących β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym ESBL (extended spectrum β laktamases) po raz pierwszy zostały wykryte u pałeczki *Klebsiella pneumoniae* odpornej na cefotaksym. Enzymy te są zaliczane do klasy 2 wg Busha oraz kodowane na plazmidach lub chromosomach (transpozonach lub intergonach) (17).

Pałeczki Gram-ujemne o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) charakteryzują się wrażliwością na działanie inhibitorów β -laktamaz, tj. kwas klawulonowy,

sulbaktam, tazobaktam oraz brakiem aktywności w stosunku do cefamycyn i karbapenemów. Większość ESBL powstała w efekcie zajęcia specyficznych mutacji w genach kodujących penicylinazy o szerokim spektrum substratowym (TEM-1, TEM-2, SHV-1, SHV-11) (12, 23).

β -laktamazy ESBL należące do rodziny SHV są produkowane przez pałeczki *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* i *Acinetobacter spp.* wyizolowane ze zmian patologicznych. Szczepy te charakteryzują się różnym stopniem aktywności hydrolitycznej w stosunku do preparatów β -laktamowych. Bez względu na poziom wywoływanej oporności bakterie produkujące ESBL powinny być traktowane jako odporne na wszystkie penicyliny, cefalosporyny (oprócz cefamycyn) oraz monobaktamy (11, 15, 18, 20, 21, 23).

β -laktamazy typu MBL (metallo- β -lactamases). Do tej grupy należą enzymy o szerokim spektrum substratowym, posiadające jon Zn^{2+} w centrum aktywnym, warunkujący oporność na antybiotyki beta-laktamowe, należące do klasy 3 według klasyfikacji Busha. Cechą charakterystyczną tych enzymów jest zdolność do rozkładu karbapenemów – są to jedyne beta-laktamazy rozkładające te związki. Pałeczka ropy błękitnej wytwarza β -laktamazy typu ESBL, β -laktamazy indukowane (IBL) oraz metallo- β -laktamazy (MBL). Zwłaszcza wśród szczepów szpitalnych pojawiła się oporność na karbapenemy, która uwarunkowana jest produkcją karbapenemaz. Metallo- β -laktamazy wytwarzane przez szczepy *P. aeruginosa* hydrolizują penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy. Enzymy te nie są hamowane przez inhibitory β -laktamaz, hamuje je kwas merkaptopropionowy i EDTA. Z antybiotyków β -laktamowych niewrażliwy jest na działanie tych enzymów tylko aztreonam. Nabyte odmiany MBL były opisane po raz pierwszy w latach osiemdziesiątych w Japonii u *Pseudomonas aeruginosa*, a począwszy od lat dziewięćdziesiątych – już na całym świecie. Do tej pory pałeczka ropy błękitnej pozostaje głównym producentem tych enzymów. Geny kodujące MBL zwykle osadzają się wśród integronów klasy 1 w różnych układach kaset genowych, które mogą znajdować się w chromosomalnym lub plazmidowym DNA (11, 15, 18, 20, 21, 23).

Oprócz β -laktamaz dużą rolę w inaktywacji antybiotyków przypisuje się enzymom modyfikującym antybiotyki aminoglikozydowe. Produkcja tych enzymów odbywa się pod kontrolą chromosomów i plazmidów. Enzymy modyfikujące antybiotyki aminoglikozydowe można podzielić na trzy grupy na podstawie mechanizmu działania. Pierwsza grupa to nukleotydylotransferazy (ANT), które przyłączają cząsteczki nukleotydów z ATP do grupy hydroksylowej aminocukrów znajdujących się w cząsteczce aminoglikozydu. Drugą grupę enzymów stanowią fosfotransferazy (APH). Enzymy te są odpowiedzialne za fosforylację grupy hydroksylowej reszty cukrowej antybiotyku. Do trzeciej grupy należą acetylotransferazy (AAC), które uczestniczą w acetylacji grupy aminowej aminocukrów. Na skutek enzymatycznej modyfikacji antybiotyków aminoglikozydowy przestaje mieć powinowactwo do podjednostki 30 S rybosomu. Gdy enzym wykazuje wysokie powinowactwo do antybiotyku, modyfikacja odbywa się już w przestrzeni okołoplazmatycznej. Następnie dochodzi do rozwoju wysokiego poziomu oporności bakterii na aminoglikozydy. Acetylotransferaza

chloramfenikolu modyfikuje antybiotyki poprzez przekształcenie go w nieaktywne pochodne, jakimi są mono-octany lub dwuoctany. Ekspresja enzymu może mieć charakter indukowany w przypadku *S. aureus* lub być kodowana pierwotnie (konstitutywnie) jak u *E. coli*, pozostając pod kontrolą plazmidów lub transpozonów. Enzymy modyfikujące antybiotyki aminoglikozydowe: ANT, APH, ACC są wytwarzane przez pałeczki Gram-ujemne, gronkowce oraz *Enterococcus spp.* (12, 20).

Podsumowując można stwierdzić, że oporność na antybiotyki pojawiła się na drodze ewolucji i jest zjawiskiem naturalnym oraz nieuniknionym. Podlegające ciągłej ewolucji mechanizmy oporności znacznie utrudniają właściwy dobór antybiotyków do leczenia zakażeń bakteryjnych. Każde zastosowanie antybiotyku jest istotnym czynnikiem selekcyjnym oporne populacje drobnoustrojów. Szybkość rozprzestrzeniania się tego typu szczepów można kontrolować pod warunkiem monitorowania występowania oporności, jej mechanizmów oraz przestrzegania racjonalnego stosowania chemioterapeutyków.

Piśmiennictwo

1. Amyes S. G. B., Gemmell C. G.: Antibiotic resistance in bacteria. *Med. Microbiol.* 1992, 36, 4-29.
2. Bush K., Jackoby G. A., Mendeiros A. A.: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 1211-1233.
3. Cattoir V., Nordmann P.: Plasmid-mediated quinolone resistance in Gram-negative bacterial species: an update. *Curr. Med. Chem.* 2009, 16, 1028-1046.
4. Davis R., Markham A., Balfour J. A.: Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy tolerability. *Drugs* 1996, 51, 1019-1074.
5. Douthwaite S., Champney W. S.: Structures of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001, 48, 1-8.
6. Geiss H. K., Mack D., Seifert H.: Konsensuspapier zur Identifizierung von speziellen Resistenzmechanismen und zur Interpretation von Ergebnissen der Antibiotikaempfindlichkeitstestung bei Gram-positiven und Gram-negativen Erregern. *Mikrobiologie* 2003, 13, 222-239.
7. George A., Jacoby: Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 41, 120-126.
8. Gibrel A., Taylor D. E.: Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 58, 243-255.
9. Hopkins K. L., Davies R. H., Threlfall E. J.: Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. *J. Antimicrob. Agents* 2005, 25, 358-373.
10. Hryniewicz W.: Współczesna antybiotykoterapia: spojrzenie mikrobiologa. *Mikrobiol. Med.* 1998, 2, 23-29.
11. James P. A., Reeves D. S.: Bacterial resistance to cephalosporins as function of outer membrane permeability and access to their target. *J. Chemother.* 1996, 8, 37-47.
12. Kowalska-Krochmal B.: Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2000, 9, 309-322.
13. Leclercq R.: Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.* 2002, 34, 482-492.
14. Li X. Z., Nikaido H.: Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. *Drugs* 2009, 69, 1555-1623.
15. Livermore D. M.: β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1995, 8, 557-584.
16. Marco F.: Resistance in Gram-positive bacteria. 14th Internat. Short-Course Series Antimicrobial Resistance Surveillance and Susceptibility Testing. Bratislava, Slovak Republic, October 19-20, 1998.
17. Martinez J. L., Baquero F.: Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 1771-1777.
18. Medeiros A. A.: Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 1997, 24, 19-45.
19. Montanari M. P. I.: Differentiation of resistance phenotypes among erythromycin-resistant pneumococci. *J. Clin. Microbiol.* 2001, 39, 1311-1315.
20. Peterson B. L., Bonomo R. A.: Extended spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* Oct. 2005, 18, 657-686.
21. Rampal R., Ambrose G. P.: Extended spectrum β -lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 42, 164-172.
22. Wiedemann B., Heisig P.: Quinolone resistance in Gram-negative bacteria. *Infect. Dis. Pract.* 1994, 3, 115-126.
23. Xian-Zhi L., Manisha M., Shiva G., Lateef A.: β -lactamases in bacteria of animal origin. *Vet. Microbiol.* 2007, 121, 197-214.

Adres autora: dr Artur Jabłoński, ul. Partyzantów 57, 24-100 Puławy;
e-mail: artur.jablonski@piwet.pulawy.pl