

Gronkowce izolowane od zwierząt jako źródło genów kodujących wielolekooporność na antybiotyki o krytycznym znaczeniu dla zdrowia publicznego

MAGDALENA KIZERWETTER-ŚWIDA, JOANNA PŁAWIŃSKA-CZARNAK*

Zakład Mikrobiologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa

*Katedra Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Publicznego, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Otrzymano 30.05.2017

Zaakceptowano 03.07.2017

Kizerwetter-Świda M., Pławińska-Czarnak J.

Staphylococci isolated from animals as a source of genes that confer multidrug resistance to antimicrobial agents of critical importance to public health

Summary

Antimicrobial resistance (AMR) is a global public health issue. Multidrug resistance (MDR) genes that confer resistance to antimicrobials from different classes are of particular importance in the spread of AMR. Moreover, some of these MDR genes are involved in resistance to critically important antimicrobial agents used in human and veterinary medicine. Staphylococci isolated from animals and humans harbor a wide range of resistance genes, including MDR genes. Location of MDR genes on mobile genetic elements facilitate the exchange of these genes between staphylococci of animal and human origin. The emergence of resistant *Staphylococcus* spp. is probably linked to therapeutic or prophylactic antimicrobial use through not only direct selection of the corresponding resistance, but also indirect selections via cross-resistance and co-resistance. Judicious use of antibiotics and the knowledge of the genetics of MRD genes and other resistance genes is indispensable to counteract further dissemination of staphylococcal MDR genes.

Keywords: antimicrobial agents, multidrug resistance, *Staphylococcus* spp.

Wzrost oporności drobnoustrojów na antybiotyki uznawany jest za jedno z głównych zagrożeń dla współczesnej medycyny oraz zdrowia publicznego (3, 30). Stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych jest niezbędne w zwalczaniu zakażeń występujących u ludzi i zwierząt. Wiadomo, że wzrastające zużycie antybiotyków wykorzystywanych do leczenia ludzi i zwierząt przyczynia się do powstania szczepów opornych, ponadto drobnoustroje coraz częściej wykazują oporność na wiele antybiotyków jednocześnie (19, 23). Na skórze oraz błonach śluzowych ludzi i zwierząt, a także w środowisku nieożywionym występują niezwykle różnorodne populacje bakterii, w których stale zachodzi horyzontalny transfer genów oporności. Do wymiany materiału genetycznego może dochodzić między bakteriami należącymi do różnych gatunków lub rodzajów (34). Jest to proces ciągły i nieunikniony, wynika z naturalnego przystosowywania się bakterii do warunków środowiska (40). Lkooporności drobnoustrojów nie można zatem rozpatrywać jedynie

w kontekście medycyny ludzkiej czy tylko medycyny weterynaryjnej. Jest to zagadnienie wieloaspektowe, dotyczące zdrowia ludzi, zwierząt, bezpieczeństwa żywności, a także rolnictwa. Współpraca między Światową Organizacją Zdrowia (World Health Organization, WHO), Światową Organizacją Zdrowia Zwierząt (Office International des Epizooties, OIE) oraz Organizacją Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (Food and Agriculture Organization, FAO) doprowadziła do szeregu działań w obrębie tzw. inicjatywy One Health, których głównym celem jest holistyczne podejście do szeroko rozumianego zdrowia ludzi i zwierząt (3). Zgodnie z koncepcją One Health, problem występowania drobnoustrojów oraz ich oporności należy traktować globalnie, ponieważ wiele mikroorganizmów może wywoływać zakażenia zarówno u ludzi, jak i u zwierząt (30). Ponadto, takie same geny kodujące oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe występują zarówno u szczepów izolowanych od ludzi, jak i od zwierząt (5, 34, 40).

Geny kodujące oporność bakterii na antybiotyki zwykle warunkują oporność na określoną grupę środków przeciwdrobnoustrojowych lub wybrane leki w obrębie danej grupy (34, 40). Wśród drobnoustrojów, w tym także gronkowców, występują również geny warunkujące wielolekooporność (43). Pojedyncze geny mogą kodować modyfikacje docelowego miejsca działania dla antybiotyków należących do różnych grup, np.: metylację podjednostki 23S rRNA. W takich przypadkach geny te będą odpowiedzialne za oporność na antybiotyki, które wiążą się z podjednostką 23S rRNA (np. makrolidy lub linkozamidy). Inny mechanizm wielolekooporności polega na aktywnym wypompowywaniu antybiotyków z komórek bakterii za pośrednictwem białek błonowych, których spektrum substratowe może obejmować środki przeciwdrobnoustrojowe należące do takich grup, jak linkozamidy czy streptograminy (33, 43).

W celu podkreślenia znaczenia niektórych grup antybiotyków eksperci Światowej Organizacji Zdrowia podzielili środki przeciwdrobnoustrojowe na trzy grupy: antybiotyki o krytycznym znaczeniu dla zdrowia publicznego (critically important antimicrobials, CIA), antybiotyki bardzo ważne (highly important antimicrobials, HIA) oraz ważne (important antimicrobials, IA) (45). Zastosowano dwa kryteria podziału: (1) antybiotyk stanowi jedyną możliwą lub jedną z kilku możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu chorób groźnych dla człowieka, (2) antybiotyk jest stosowany do leczenia zakażeń wywołanych przez drobnoustrój pochodzący ze źródeł innych niż ludzkie lub drobnoustrój, który może nabywać geny oporności ze źródeł innych niż ludzkie. Antybiotyki spełniające oba wymienione kryteria klasyfikowane są jako CIA, natomiast wypełnienie jednego kryterium pozwala na zaliczenie danego leku do grupy HIA. Lista środków przeciwdrobnoustrojowych zaliczanych do poszczególnych grup jest stale uaktualniana, ostatnie zmiany pochodzą z 2016 r. Podobna klasyfikacja została zaproponowana przez Światową Organizację Zdrowia Zwierząt. Między klasyfikacjami WHO i OIE są pewne różnice (tab. 1). OIE wprowadziło definicje: antybiotyki weterynaryjne o krytycznym znaczeniu (veterinary critically important antimicrobial agents, VCIA), antybiotyki weterynaryjne bardzo ważne (veterinary highly important antimicrobial agents, VHIA) oraz ważne antybiotyki weterynaryjne (veterinary important antimicrobial agents, VIA) (27).

Gronkowce należą do bakterii powszechnie występujących u ludzi, zwierząt oraz w środowisku. Mogą być one izolowane od zdrowych osobników oraz wywoływać zakażenia o charakterze oportunistycznym. U zwierząt towarzyszących człowiekowi oraz zwierząt hodowlanych największe znaczenie kliniczne mają: *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus delphini* oraz *Staphylococcus hyicus* (8). Z próbek klinicznych izolowane są także różne gatunki gron-

Tab. 1. Przykłady antybiotyków o krytycznym znaczeniu oraz antybiotyków bardzo ważnych, klasyfikacja według WHO oraz OIE

Środki przeciwdrobnoustrojowe		Klasyfikacja	
Klasa	Przykłady	WHO	OIE
Aminoglikozydy	Streptomycyna Kanamycyna Gentamycyna Amikacyna	CIA	VCIA
Fenikole	Chloramfenikol Florfenikol*	HIA	VCIA
Rifampicyny	Rifampicyna	CIA	VHIA
Glikopeptydy	Teikoplanina Wankomycyna	CIA	(-)
Linkozamidy	Linkomycyna	HIA	VHIA
Makrolidy	Erytromycyna Tylozyna	CIA	VCIA
Penicyliny	Amoksycylina	CIA	VCIA
Cefalosporyny III oraz IV generacji	Cefepim Ceftiofur* Cefowecyna* Cefquinom*	CIA	VCIA
Pleuromutyliny	Ratapamulina Tiamulina*	IA	VHIA
Polipeptydy	Kolistyna Polimyksyna	CIA	VHIA
Fluorochinolony	Norfloksacyna Marbofloksacyna	CIA	VCIA
Sulfonamidy	Sulfamotoksazol	HIA	VCIA
Streptograminy	Chinuprystyna Wirginiamycyna*	HIA	VHIA
Tetracykliny	Tetracyklina	HIA	VCIA
Oksazolidynony	Linezolid	CIA	(-)
Mupirocyna	Mupirocyna	HIA	(-)

Objaśnienia: * do użytku weterynaryjnego, (-) nie uwzględniono w klasyfikacji

kowców koagulazo-ujemnych (coagulase-negative staphylococci, CNS) (43). Niepokojącym zjawiskiem jest stałe narastanie oporności tych bakterii na antybiotyki. Gronkowce izolowane z przypadków zakażeń czy nawet od zdrowych osobników coraz częściej wykazują oporność na kilka antybiotyków jednocześnie (19, 34).

Ekspert z Europejskiego Centrum do spraw Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) oraz Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) opracowali ujednoliconą międzynarodową terminologię dotyczącą kategorii oporności bakterii na antybiotyki (23). Zależnie od stopnia oporności wyróżniono szczepy wielolekooporne, określane jako MDR (multidrug-resistant) niewrażliwe na co najmniej jeden antybiotyk z trzech lub więcej różnych grup środków przeciwdrobnoustrojowych (o różnej budowie chemicznej i różnym mechanizmie działania) mających zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez dany drobnoustrój. Kolejna kategoria to szcze-

py o rozszerzonej oporności XDR (extensively drug resistance) wykazujące niewrażliwość na co najmniej jeden antybiotyk ze wszystkich z wyjątkiem dwóch lub jednej grupy antybiotyków. W praktyce oznacza to, że drobnoustroje klasyfikowane jako XDR pozostają wrażliwe zaledwie na antybiotyki z jednej lub dwóch grup leków stosowanych w terapii. Ostatnia grupa to szczepy PDR (pandrug-resistance) wykazujące całkowitą oporność na zarejestrowane antybiotyki. W opisaną powyżej klasyfikacji mikroorganizmów uwzględniane są jedynie nabyte mechanizmy oporności. Kategoryzacja stopnia oporności drobnoustrojów pozwala na porównywanie wyników monitorowania lekowrażliwości uzyskiwanych w różnych ośrodkach badawczych.

Przykładami drobnoustrojów klasyfikowanych jako MDR są różne gatunki z rodzaju *Staphylococcus* charakteryzujące się obecnością genu *mecA* np.: odporne na metycylinę szczepy *S. aureus* (methicillin resistant *S. aureus*, MRSA) czy *S. pseudintermedius* (methicillin resistant *S. pseudintermedius*, MRSP) (8, 23). Szczepy odporne na metycylinę na ogół cechuje również obecność innych genów oporności (np.: warunkujących oporność na sulfonamidy, gentamycynę, kanamycynę, streptomycynę, makrolidy, fluorochinolony oraz tetracykliny), co pozwala zakwalifikować je do kategorii MDR (11, 12, 18). U gronkowców coraz częściej oporność typu MDR związana jest z obecnością pojedynczych genów, które warunkują oporność na trzy lub więcej grup antybiotyków (5, 29). Są one szczególnie istotne w procesie szerzenia się oporności, ponieważ zwykle zlokalizowane są na ruchomych elementach genetycznych, takich jak plazmidy lub transpozony. Wiele z nich koduje oporność na antybiotyki określane jako krytyczne lub bardzo istotne dla zdrowia publicznego. Wykazano, że u gronkowców izolowanych od ludzi i zwierząt występują takie same geny kodujące oporność typu MDR (25, 40). Należą do nich geny *erm* kodujące oporność na makrolidy, linkozamidy oraz streptograminy B, (fenotyp MLS_B), geny *vga* oraz *lsa(E)* warunkujące oporność na linkozamidy, pleuromutyliny oraz streptograminy A, jak również geny *cfr* odpowiedzialne za oporność na fenikole, linkozamidy, oksazolidynony, pleuromutyliny oraz streptograminy A (25). Wszystkie z wymienionych powyżej genów niosą oporność na co najmniej jedną grupę antybiotyków zaliczanych do CIA/HIA lub VCIA/VHIA. Zazwyczaj obecne są one u gronkowców występujących zarówno

u ludzi, jak i u zwierząt, niewiele z nich stwierdzono wyłącznie u bakterii izolowanych od ludzi lub tylko u drobnoustrojów pochodzących od zwierząt (tab. 2) (40).

Geny *erm* u gronkowców izolowanych od zwierząt

Geny *erm* warunkują oporność na erytromycynę o fenotypie MLS_B , czyli oporność na makrolidy, linkozamidy, streptograminy B. Mechanizm działania antybiotyków należących do tych grup polega na hamowaniu syntezy białek na poziomie podjednostki 23S rRNA, gdzie w domenie V wiążą się one z adeniną w pozycji 2058 lub 2059. Geny *erm* kodują rybosomalną metylazę modyfikującą adeninę w docelowym miejscu działania wspomnianych antybiotyków w podjednostce 23S rRNA, co blokuje ich łączenie z komórką bakteryjną (34, 43). U gronkowców opisano wiele typów genów zaliczanych do tej grupy: *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(F)*, *erm(G)*, *erm(Q)*, *erm(T)*, *erm(Y)*, *erm(33)*, *erm(43)* oraz *erm(48)* (43). Badania dotyczące ich występowania często ograniczają się do genów *erm(A)*, *erm(B)* oraz *erm(C)*, co może skutkować niedoszacowaniem występowania innych typów. Ponadto wśród szczepów MRSA pochodzących od zwierząt gospodarskich opisano obecność więcej niż jednego genu *erm*, przy czym najczęściej stwierdzano gen *erm(A)* wraz z *erm(C)* lub *erm(A)* wraz z *erm(B)* (22, 38).

Gen *erm(A)* jest częścią transpozonów Tn554 lub Tn6133. Opisywany był wśród *S. aureus*, przy czym najczęściej były to szczepy MRSA należące do typu sekwencyjnego ST398, pochodzące od świń, bydła, koni, osłów, drobiu oraz psów (1, 26). Wykazano również, że Tn554 wraz z genem *erm(A)* często integruje się z gronkowcową kasetą chromosomalną SCCmec typu II (43). Spośród innych gatunków gronkowców pochodzących od zwierząt, gen *erm(A)* opisano u *S. hyicus* izolowanych od świń oraz u gronkowców należących do CNS, uzyskanych od bydła, drobiu oraz gołębi (1, 2, 26, 38). Gen *erm(B)* jest częścią transpozonów o zbliżonej budowie Tn917 oraz Tn551 (43). Rozpoznawany jest najczęściej wśród szczepów *S. pseudintermedius* izolowanych od psów i kotów, u *S. aureus* pochodzących od psów (12, 17, 29), jak również MRSA od bydła i świń oraz różnych gatunków CNS (2, 9, 10).

Pozostałe typy genów *erm* są rozpoznawane znacznie rzadziej. Obecność genu *erm(C)* stwierdzono na małych plazmidach wśród szczepów *S. aureus* i MRSA uzyskanych od świń, bydła, koni, psów i kotów, owiec oraz drobiu (9, 10, 26, 28, 42). Gen *erm(C)* sporadycznie opisywano u szczepów *S. pseudintermedius* wyizolowanych od psów (5, 32). Gen *erm(T)* najczęściej zlokalizowany jest na dużych plazmidach niosących także geny oporności na inne antybiotyki. Jego obecność stwierdzono wśród szczepów MRSA CC398 pochodzących od zwierząt gospodarskich (15). Kolejny gen z tej grupy to *erm(F)* opisany u szczepów

Tab. 2. Występowanie genów wielolekooporności u gronkowców

Geny wielolekooporności występujące u gronkowców izolowanych wyłącznie od		
ludzi	ludzi i zwierząt	zwierząt
<i>erm(G)</i> , <i>erm(Q)</i> , <i>erm(Y)</i>	<i>erm(A)</i> , <i>erm(B)</i> , <i>erm(C)</i> , <i>erm(F)</i> , <i>erm(T)</i> , <i>erm(43)</i> <i>vga(A)</i> <i>lsa(E)</i> <i>cfr</i>	<i>erm(33)</i> <i>vga(C)</i> , <i>vga(E)</i> , <i>vga(E)v</i>

S. pseudintermedius oraz CNS (4). Występowanie genów erm(33) oraz erm(43) stwierdzono w pojedynczych przypadkach u różnych gatunków gronkowców należących do CNS (33, 36). Ostatnie doniesienie o nowym typie genu erm pochodzi z 2017 r. i dotyczy plazmidu pJW2311 pochodzącego od szczepu *Staphylococcus xylosus* wyizolowanego z przypadku *mastitis* u bydła. Plazmid ten zawierał nowy wariant genu określony jako erm(48), jak również geny oporności na inne antybiotyki (44).

Geny vga u gronkowców izolowanych od zwierząt

Geny vga kodują białka o aktywności transporterów błonowych z rodziny ABC, odpowiedzialne za aktywne wypompowywanie środków przeciwdrobnoustrojowych z komórek bakteryjnych. Spektrum substratowe białek kodowanych przez geny vga obejmuje linkozamidy, pleuromutyliny oraz streptograminy A (25, 43). Wśród gronkowców pochodzących od ludzi i zwierząt opisano trzy rodzaje tych genów: vga(A), vga(C) oraz vga(E) (2, 9, 14, 41). Gen vga(A) stanowi część transpozonu Tn 5406 lub może być zlokalizowany na plazmidach o różnej wielkości. Jego występowanie opisano wśród szczepów MRSA wyizolowanych od świń, bydła oraz indyków (9, 14, 29). Gen vga(C) zlokalizowany jest na małych lub na dużych plazmidach, przy czym duże plazmidy dodatkowo zawierają geny oporności na inne antybiotyki (16, 25). Występowanie genu vga(C) stwierdzono u szczepów MRSA CC398 uzyskanych od świń oraz od bydła (14, 16). Natomiast gen vga(E) zidentyfikowano jako element transpozonu Tn6133 wbudowującego się do chromosomu gronkowców, opisano to wśród izolatów MRSA pozyskanych od świń, bydła oraz drobiu (25, 37). Wariant tego genu (vga(E)v) o zbliżonej sekwencji nukleotydowej i aminokwasowej, kodujący również krzyżową oporność na linkozamidy, pleuromutyliny, streptograminy A może występować na niewielkich plazmidach opisanych u CNS izolowanych od świń (21).

Geny lsa(E) u gronkowców izolowanych od zwierząt

Gen lsa(E) warunkuje krzyżową oporność na pleuromutyliny, linkozamidy oraz streptograminy A. Mechanizm oporności polega na aktywnym wypompowywaniu antybiotyków z komórek bakteryjnych dzięki aktywności białek błonowych należących do transporterów z rodziny ABC (20, 41). Struktura białek kodowanych przez gen lsa(E) różni się od białek kodowanych przez geny vga, choć oba białka cechuje takie samo spektrum substratowe (41, 43). Gen lsa(E) opisano u szczepów MRSA od świń w Chinach, jako element plazmidu typu MDR, niosącego również oporność na inne antybiotyki, takie jak: erm(B), gen oporności na linkozamidy lnu(B), gen aacA-aphD warunkujący oporność na gentamycynę oraz kanamycynę, gen aadE odpowiedzialny za oporność na streptomycynę, gen spw kodujący oporność na spektinomycynę oraz gen oporności na tetracykliny tet(L)

(20). Obecność genu lsa(E) stwierdzono również u szczepów MRSA pochodzących od bydła (41) oraz u szczepu *Staphylococcus epidermidis* wyizolowanego od psa (7).

Geny cfr u gronkowców izolowanych od zwierząt

Gen cfr koduje metylazę wykazującą aktywność wobec adeniny w pozycji 2503 w domenie V 23S rRNA (25, 40). Jest to docelowe miejsce działania fenikoli, linkozamidów, okasazolidynonów, pleuromutylin oraz streptogramin. Metylacja miejsca docelowego powoduje oporność krzyżową na wszystkie te środki przeciwdrobnoustrojowe. Gen cfr po raz pierwszy opisano w 2000 r. na plazmidzie pSCFS1 wykrytym u izolatu *S. scuiri* pochodzącym od bydła (35). Jest on zlokalizowany na plazmidach, które zwykle zawierają także geny z grupy erm, również warunkujące oporność typu MDR (20, 35). Badania potwierdziły obecność genu cfr u wielu gronkowców wyizolowanych od zwierząt oraz od ludzi, między innymi pośród MRSA, jak i CNS, w tym także szczepów opornych na metycylinę (20, 39). Cuny i wsp. (6) opisali występowanie genu cfr wśród gronkowców należących do CNS pochodzących od zwierząt hodowlanych, jak również u osób mających kontakty z tymi zwierzętami w Niemczech. Z kolei w Chinach gen cfr wykryto u gronkowców wyizolowanych od psów i kotów oraz od ich właścicieli (7).

Mechanizm oporności związany z obecnością genu cfr jest niezwykle istotny ze względu na fenotyp typu MDR obejmujący aż pięć różnych grup antybiotyków. Ponadto, jak dotąd jest to jedyny plazmidowy gen kodujący oporność na oksazolidynony, stosunkowo nową grupę środków przeciwbakteryjnych, zaliczanych przez WHO do grypy antybiotyków krytycznie istotnych dla zdrowia publicznego (33, 45). Przedstawicielem oksazolidynonów jest linezolid, który często jest lekiem „ostatniej szansy” przy zakażeniach wywoływanych przez szczepy MRSA. Niepokojący jest fakt, że gen ten coraz powszechniej występuje wśród gronkowców, jak również u innych drobnoustrojów występujących u ludzi i zwierząt, np.: Gram-dodatnich bakterii z rodzajów *Bacillus*, *Enterococcus* oraz *Streptococcus* oraz u Gram-ujemnych pałeczek *Escherichia coli* oraz *Proteus vulgaris* (25). Wskazuje to na szczególnie duży potencjał do rozprzestrzeniania się genu cfr.

Przenoszenie genów niosących wielolekooporność

Gronkowce stanowią element naturalnej bioty występującej na skórze i błonach śluzowych u ludzi oraz zwierząt (8). Lokalizacja genów niosących wielolekooporność na ruchomych elementach genetycznych sprzyja ich przenoszeniu między szczepami, gatunkami, a nawet między bakteriami należącymi do różnych rodzajów (30). Zjawisko to może łatwo zachodzić w środowisku, gdzie obecne są różnorodne drobnoustroje, jakim są skóra i błony śluzowe. Gen lsa(E) stwierdzany u gronkowców, prawdopodobnie

został przeniesiony z drobnoustrojów należących do rodzaju *Enterococcus*, gen *erm(T)* pochodzi od *Lactobacillus* oraz *Streptococcus*, natomiast gen *cfr* od bakterii zaliczanych do rzędu Bacillales (25, 43). Wykazano również, iż plazmidy gronkowców zawierające geny odpowiedzialne za oporność typu MDR na ogół zawierają także dodatkowe geny oporności. Wskazuje to na możliwość utrzymywania się genów wielolekooporności wśród bakterii nawet przy braku bezpośredniej selekcyjnej presji wynikającej z obecności danego antybiotyku w środowisku.

Plazmid pUR1902 wyizolowany od szczepu MRSA ST398 pochodzącego od świń jest przykładem ruchomego elementu genetycznego typu MDR, niosącego gen wielolekooporności *erm(T)*, jak również geny *tet(L)* (oporność na tetracykliny) oraz gen *aadD* (oporność na kanamycynę) (11). Podobnie, na plazmidzie pKKS825, który stwierdzono także u szczepu MRSA ST398, występował gen wielolekooporności *vga(C)* oraz geny *tet(L)*, *dfrK* oraz *aadD*, kodujące, odpowiednio, niewrażliwość na tetracykliny, trimetoprim oraz kanamycynę (16). Na plazmidzie pV7037 wylizowanym ze szczepu MRSA wykryto obecność dwóch genów związanych z wielolekoopornością: *lsa(E)* oraz *erm(B)*, a także genów *aacA-aphD* (oporność na gentamycynę oraz kanamycynę), *aadE* (oporność na streptomycynę), *lnu(B)* (oporność na linkozamidy), *spw* (oporność na spektinomycynę) oraz *tet(L)* (25). Ciekawy przykład stanowi plazmid pJP2 opisany u szczepu *Staphylococcus rostri*, wyizolowany od kaczek. Ptaki hodowane były na fermie, gdzie często stosowano środki przeciwdrobnoustrojowe profilaktycznie oraz w celach leczniczych. Na wspomnianym plazmidzie obecny był gen *cfr* należący do typu MRD, jak również geny *aacA-aphD*, *aadD*, *ble* (oporność na bleomycynę), *fexA* (oporność na fenikole) oraz *fosD* (oporność na fosfomycynę). Obecność genów *ble* oraz *fosD* może tłumaczyć zjawisko koselekcji, ponieważ bleomycyna ani fosfomycyna nie były stosowane na tej fermie (39). Wymienione powyżej przykłady plazmidów niosących wiele różnych genów oporności wskazują, że stosowanie określonego antybiotyku może powodować selekcję szczepów opornych również na inne leki, jeśli wśród bakterii obecne są plazmidy wielolekooporności.

Środki przeciwdrobnoustrojowe klasyfikowane jako CIA lub VCIA należy stosować ze szczególną ostrożnością (30, 45). Ponadto wykorzystywanie w weterynarii gikopeptydów, glicylocyklin, lipopetydów, okasazolidynonów oraz streptogramin klasyfikowanych przez WHO jako CIA budzi wiele kontrowersji. W Finlandii użycie mupirocyny, linezolidu oraz rifampicyny w weterynarii jest zabronione, ponieważ są to często jedyne skuteczne leki wobec szczepów MRSA (13). Zakaz ma na celu ograniczenie stosowania tych środków do bezwzględnie koniecznych przypadków zakażeń u ludzi.

Bakterie z rodzaju *Staphylococcus* pochodzące od zwierząt mogą być źródłem wielu różnych genów oporności dla innych gronkowców, w tym także izolowanych od ludzi (19, 30). Szczególnie alarmująca jest obecność genów kodujących wielolekooporność na antybiotyki zaliczane do leków o krytycznym znaczeniu dla zdrowia publicznego (oksazolidynony, makrolidy), bardzo istotnych dla zdrowia publicznego (fenikole, linkozamidy, streptograminy, pleuromutyliny) lub antybiotyków o krytycznym znaczeniu w weterynarii (makrolidy, fenikole) czy bardzo istotnych we weterynarii (linkozamidy, pleuromutyliny, streptograminy) (43).

Rosnące zużycie antybiotyków z pewnością przyczynia się do selekcji opornych szczepów bakterii, jednak konieczne jest stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych w celach leczniczych (24, 30). Do narastania oporności przyczynia się również stosowanie antybiotyków jako stymulatorów wzrostu. Na terenie Unii Europejskiej dodawanie antybiotyków do paszy w celach innych niż terapeutyczne jest zabronione od 2006 r. Natomiast w Chinach, Australii, USA oraz Rosji antybiotyki są nadal stosowane jako stymulatory wzrostu (19, 31). Należy pamiętać, że bakterie występujące na skórze i błonach śluzowych ludzi oraz zwierząt nie żyją w genetycznej izolacji. Między drobnoustrojami zachodzi ciągła wymiana materiału genetycznego, zatem proces rozprzestrzeniania się ruchomych elementów genetycznych, w tym również niosących geny oporności na antybiotyki jest nieunikniony. Zjawisko oporności na antybiotyki jest naturalnym zjawiskiem ewolucyjnym występującym wśród mikroorganizmów. Dzięki niemu drobnoustroje adaptują się do warunków środowiska i mogą przetrwać w obecności antybiotyków. Racjonalne stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych z całą pewnością przyczyni się do spowolnienia tego i tak nieuniknionego procesu.

Piśmiennictwo

1. Aarestrup F. M., Agersø Y., Ahrens P., Østergaard J. J. C., Madsen M., Jensen L. B.: Antimicrobial susceptibility and presence of resistance genes in staphylococci from poultry. *Vet. Microbiol.* 2000, 74, 353-364.
2. Alba P., Feltrin F., Cordaro G., Porrero M. C., Kraushaar B., Argudin M. A., Nykäsenoja S., Monaco M., Stegger M., Aarestrup F. M., Butaye P., Franco A., Battisti A.: Livestock-Associated Methicillin Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Sequence Type (CC)1 in European Farmed Animals: High Genetic Relatedness of Isolates from Italian Cattle Herds and Humans. *PLoS One* 2015, 10, e0137143. doi: 10.1371/journal.pone.0137143.
3. American Veterinary Medical Association (AVMA): One Health: A New Professional Imperative https://www.avma.org/KB/Resources/Reports/Documents/onehealth_final.pdf (9 maja 2017)
4. Chung W. O., Werckenthin C., Schwarz S., Roberts M. C.: Host range of the *ermF* rRNA methylase gene in bacteria of human and animal origin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999, 43, 5-14.
5. Couto I., Monchique C., Belas A., Marques C., Gama L. T., Pombo C.: Trends and molecular mechanisms of antimicrobial resistance in clinical staphylococci isolated from companion animals over a 16 year period. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016, 71, 1479-1487.
6. Cuny C., Arnold P., Hermes J., Eckmanns T., Mehrhaj J., Schoenfelder S., Ziebuhr W., Zhao Q., Wang Y., Feßler A. T., Krause G., Schwarz S., Witte W.: Occurrence of *cfr*-mediated multiresistance in staphylococci from veal calves

- and pigs, from humans at the corresponding farms, and from veterinarians and their family members. *Vet. Microbiol.* 2017, 200, 88-94.
7. Deng F., Wang H., Liao Y., Li J., Feßler A. T., Michael G. B., Schwarz S., Wang Y.: Detection and Genetic Environment of Pleuromutilin-Lincosamide-Streptogramin A Resistance Genes in Staphylococci Isolated from Pets. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 234. doi: 10.3389/fmicb.2017.00234.
 8. Devriese L. A.: Staphylococci in healthy and diseased animals. *Soc. Appl. Bacteriol. Symp. Ser.* 1990, 19, 71S-80S.
 9. Feltrin F., Alba P., Kraushaar B., Ianzano A., Argudin M. A., Di Matteo P., Porrero M. C., Aarestrup F. M., Butaye P., Franco A., Battisti A.: A Livestock-Associated, Multidrug-Resistant, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 97 Lineage Spreading in Dairy Cattle and Pigs in Italy. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015, 82, 816-821.
 10. Frey Y., Rodriguez J. P., Thomann A., Schwendener S., Perreten V.: Genetic characterization of antimicrobial resistance in coagulase-negative staphylococci from bovine mastitis milk. *J. Dairy Sci.* 2013, 96, 2247-2257.
 11. Gómez-Sanz E., Kadlec K., Feßler A. T., Zarazaga M., Torres C., Schwarz S.: Novel erm(T)-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 3275-3282.
 12. Gómez-Sanz E., Torres C., Lozano C., Sáenz Y., Zarazaga M.: Detection and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in healthy dogs in La Rioja, Spain. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2011, 34, 447-453.
 13. Grönthal T., Moodley A., Nykäsenoja S., Junnila J., Guardabassi L., Thomson K., Rantala M.: Large outbreak caused by methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71 in a Finnish Veterinary Teaching Hospital-from outbreak control to outbreak prevention. *PLoS One* 2014, 9, e110084. doi: 10.1371/journal.pone.0110084.
 14. Kadlec K., Pomba C. F., Couto N., Schwarz S.: Small plasmids carrying vga(A) or vga(C) genes mediate resistance to lincosamides, pleuromutilins and streptogramin A antibiotics in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from swine. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, 2692-2693.
 15. Kadlec K., Schwarz S.: Identification of a plasmid-borne resistance gene cluster comprising the resistance genes erm(T), dfrK, and tet(L) in a porcine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 915-918.
 16. Kadlec K., Schwarz S.: Novel ABC transporter gene, vga(C), located on a multiresistance plasmid from a porcine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 3589-3591.
 17. Kadlec K., Weiß S., Wendlandt S., Schwarz S., Tonpitak W.: Characterization of canine and feline methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from Thailand. *Vet. Microbiol.* 2016, 194, 93-97.
 18. Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Rzewuska M., Binek M.: Resistance of canine methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains to pradofloxacin. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2016, 28, 514-518.
 19. Lekshmi M., Ammini P., Kumar S., Varela M. F.: The Food Production Environment and the Development of Antimicrobial Resistance in Human Pathogens of Animal Origin. *Microorganisms*. 2017, 5, E11. doi: 10.3390/microorganisms5010011.
 20. Li J., Jiang N., Ke Y., Feßler A. T., Wang Y., Schwarz S., Wu C.: Characterization of pig-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Vet. Microbiol.* 2017, 201, 183-187.
 21. Li J., Li B., Wendlandt S., Schwarz S., Wang Y., Wu C., Ma Z., Shen J.: Identification of a novel vga(E) gene variant that confers resistance to pleuromutilins, lincosamides and streptogramin A antibiotics in staphylococci of porcine origin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, 69, 919-923.
 22. Lüthje P., Schwarz S.: Molecular basis of resistance to macrolides and lincosamides among staphylococci and streptococci from various animal sources collected in the resistance monitoring program BFT-GermVet. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007, 29, 528-535.
 23. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C. G., Harbarth S., Hindler J. F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D. L., Rice L. B., Stelling J., Struelens M. J., Vatopoulos A., Weber J. T., Monnet D. L.: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012, 18, 268-281.
 24. Meyer E., Gastmeier P., Deja M., Schwab F.: Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013, 303, 388-395.
 25. Michael G. B., Freitag C., Wendlandt S., Eidam C., Feßler A. T., Lopes G. V., Kadlec K., Schwarz S.: Emerging issues in antimicrobial resistance of bacteria from food-producing animals. *Future Microbiol.* 2015, 10, 427-443.
 26. Moon D. C., Tamang M. D., Nam H. M., Jeong J. H., Jang G. C., Jung S. C., Park Y. H., Lim S. K.: Identification of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Korea and molecular comparison between isolates from animal carcasses and slaughterhouse workers. *Foodborne Pathog. Dis.* 2015, 12, 327-334.
 27. Office International des Epizooties (OIE): List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance, http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/Eng_OIE_List_antimicrobials_May2015.pdf (9 maja 2017).
 28. Peeters L. E., Argudin M. A., Azadikhah S., Butaye P.: Antimicrobial resistance and population structure of *Staphylococcus aureus* recovered from pigs farms. *Vet. Microbiol.* 2015, 180, 151-156.
 29. Perreten V., Kadlec K., Schwarz S., Grönlund Andersson U., Finn M., Greko C., Moodley A., Kania S. A., Frank L. A., Bemis D. A., Franco A., Iurescia M., Battisti A., Duim B., Wagenaar J. A., van Duijkeren E., Weese J. S., Fitzgerald J. R., Rossano A., Guardabassi L.: Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, 1145-1154.
 30. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A.: Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog. Glob. Health.* 2015, 109, 309-318.
 31. Przeniosło-Siwczyńska M., Kwiatek K.: Dlaczego zakazano stosowania w żywieniu zwierząt antybiotyków stymulatorów wzrostu? *Zycie Weterynaryjne* 2013, 88, 104-108.
 32. Ruzauskas M., Couto N., Pavilonis A., Klimiene I., Stugzdiniene R., Virgailis M., Vaskeviciute L., Anskiene L., Pomba C.: Characterization of *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from diseased dogs in Lithuania. *Pol. J. Vet. Sci.* 2016, 19, 7-14.
 33. Schwarz S., Kehrenberg C., Ojo K. K.: *Staphylococcus sciuri* gene erm(33), encoding inducible resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B antibiotics, is a product of recombination between erm(C) and erm(A). *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 3621-3623.
 34. Schwarz S., Loeffler A., Kadlec K.: Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Vet. Dermatol.* 2017, 28, 82-e19. doi: 10.1111/vde.12362.
 35. Schwarz S., Werckenthin C., Kehrenberg C.: Identification of a plasmid-borne chloramphenicol-florfenicol resistance gene in *Staphylococcus sciuri*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 2530-2533.
 36. Schwendener S., Perreten V.: New MLSB resistance gene erm(43) in *Staphylococcus lentus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 4746-4752.
 37. Schwendener S., Perreten V.: New transposon Tn6133 in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 contains vga(E), a novel streptogramin A, pleuromutilin, and lincosamide resistance gene. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 4900-4904.
 38. Sudagidan M., Aydin A.: Virulence properties of *Staphylococcus delphini* strains isolated from domestic pigeons. *Med. Weter.* 2012, 68, 231-236.
 39. Wang Y., He T., Schwarz S., Zhao Q., Shen Z., Wu C., Shen J.: Multidrug resistance gene cfr in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from chickens, ducks, and pigs in China. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013, 303, 84-87.
 40. Wendlandt S., Feßler A. T., Monecke S., Ehrlich R., Schwarz S., Kadlec K.: The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013, 303, 338-349.
 41. Wendlandt S., Kadlec K., Feßler A. T., Schwarz S.: Identification of ABC transporter genes conferring combined pleuromutilin-lincosamide-streptogramin A resistance in bovine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Vet. Microbiol.* 2015, 177, 353-358.
 42. Wendlandt S., Kadlec K., Feßler A. T., van Duijkeren E., Schwarz S.: Two different erm(C)-carrying plasmids in the same methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolate from a broiler farm. *Vet. Microbiol.* 2014, 171, 382-387.
 43. Wendlandt S., Shen J., Kadlec K., Wang Y., Li B., Zhang W. J., Feßler A. T., Wu C., Schwarz S.: Multidrug resistance genes in staphylococci from animals that confer resistance to critically and highly important antimicrobial agents in human medicine. *Trends Microbiol.* 2015, 23, 44-54.
 44. Wipf J. R. K., Riley M. C., Kania S. A., Bemis D. A., Andreis S., Schwendener S., Perreten V.: New macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance gene erm(48) on the novel plasmid pJW2311 in *Staphylococcus xylosum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017, pii: AAC.00066-17. doi: 10.1128/AAC.00066-17
 45. World Health Organization (WHO): Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 5th Revision 2016, Ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use, <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf> (9 maja 2017)