

# Mechanizmy oporności *Salmonella* na chinolony

DARIUSZ WASYL

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

Wasył, D.

## Quinolone resistance mechanisms in *Salmonella*

Summary

Shortly after the introduction of fluoroquinolones into human and animal therapy an acquired resistance to these compounds was described in many bacterial species. The primary type of the resistance generally involves multiple point mutations in the genes encoding the quinolone target enzymes: gyrase (gyrA and gyrB) and topoisomerase IV (parC and parE). The frequency of occurrence of *Salmonella* strains conferring quinolone resistance has recently increased significantly. Moreover, novel plasmid-mediated resistance mechanisms that can spread horizontally were reported. These include the production of enzyme protecting peptides encoded by several alleles of qnr gene (qnrA, qnrB, qnrS, qnrD) and their variants, quinolone efflux pump (qep), and finally ciprofloxacin modification by a variant of aminoglycoside acetyltransferase (aac(6')-Ib-cr). The paper presents the background of resistance mechanisms as well as the occurrence and global spread of quinolone resistant *Salmonella*.

**Keywords:** quinolones, resistance mechanisms

Chinolony są substancjami antybakteryjnymi często stosowanymi w medycynie i weterynarii. Ich mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na zahamowaniu replikacji DNA. Do niedawna za jedyny mechanizm oporności *Salmonella* uznawano mutacje genów chromosomalnych kodujących enzymy stanowiące miejsce uchwytu chinolonów. Opisane ostatnio nowe mechanizmy oporności mogą być związane z genami zlokalizowanymi na plazmidach i, w odróżnieniu od szerzących się wyłącznie wertykalnie mechanizmów związanych z mutacjami chromosomalnymi, mogą być przekazywane na drodze horyzontalnej pomiędzy bakteriami. Stanowi to jedno z istotnych zagrożeń współczesnej antybiotykoterapii. Celem artykułu jest omówienie mechanizmów oporności na chinolony i ich występowania u bakterii z rodzaju *Salmonella*.

## Chinolony

Chinolony są klasą uzyskiwanych na drodze syntezy chemicznej substancji antybakteryjnych, których cząsteczka zbudowana jest z heterocyklicznego pierścienia zawierającego atom azotu. Kwas nalidyksowy – prekursor chinolonów – cechuje wąskie spektrum i niska aktywność antybakteryjna, które spowodowały, że nie znalazł on szerszego zastosowania poza leczeniem infekcji układu moczowego. Właściwa era chinolonów wiąże się z wprowadzeniem do ich cząsteczki atomu fluoru. W ciągu ostatnich 30 lat zsynte-

tyzowano kilkaset fluorochinolonów różniących się grupami alkilowymi, aryłowymi lub aminowymi podstawionymi w różnych pozycjach heterocyklicznego pierścienia. Elementy te istotnie zmieniają właściwości farmakokinetyczne i aktywność antybakteryjną fluorochinolonów, a także wpływają na ich toksyczność. Z tego ostatniego powodu zastosowanie w lecznictwie znalazło zaledwie kilkanaście fluorochinolonów, które umownie dzieli się na cztery generacje (39). Cechują się one szerokim spektrum antybakteryjnym, obejmującym, między innymi, Gram-ujemne pałeczki jelitowe, w tym *Salmonella*, gronkowce, paciorkowce, mykoplazmy, chlamydie, a także bakterie beztlennowe (24). Istotną cechą farmakologiczną fluorochinolonów jest doskonała penetracja tkanek i możliwość podawania zarówno parenteralnego, jak i doustnego. Substancje czynne są w formie niezmienionej usuwane przez nerki lub metabolizowane w wątrobie. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest chondrotoksyczność, która w przypadku organizmów rosnących ma charakter nieodwracalny (37).

Mechanizm działania przeciwbakteryjnego chinolonów wynika z powinowactwa do topoisomeraz: II (gyrazy) i IV, które są odpowiedzialne za, odpowiednio, superhelikalną strukturę DNA bakteryjnego, rozdzielanie się chromosomów w trakcie podziału komórki oraz procesy transkrypcyjne. Chinolony przyczyniają się do nieodwracalnego połączenia enzymu z DNA, co prowadzi do zahamowania jego syntezy i śmierci

komórki. Poszczególne chinolony charakteryzują się różnym powinowactwem do obu wymienionych enzymów, czego efektem są różnice w ich aktywności przeciwbakteryjnej i spektrum działania (39).

### Mechanizmy oporności

Podstawowy mechanizm nabytej oporności *Salmonella* na chinolony polega na produkcji topoizomeraż o zmienionej strukturze, które są niewrażliwe na działanie chinolonów. Mutacja punktowa genów kodujących gyrazę (*gyrA*, *gyrB*) lub topoizomeraż IV (*parC*, *parE*) powoduje zmianę jednego z aminokwasów tworzących podjednostki enzymu i jest to zjawisko występujące spontanicznie w populacji bakterii. Jednakże do powstania oporności na chinolony dochodzi jedynie w przypadku, gdy mutacja dotyczy określonych kodonów położonych w tzw. regionie QRDR (quinolone resistance-determining region) (1, 6, 18). Są to najczęściej: kodon 83 (Ser→Phe, Ala lub Tyr) i kodon 87 (Asp→Asn, Gly lub Tyr) genu *gyrA* (1, 3, 11, 13, 27); kodon 464 (Ser→Phe) genu *gyrB* (2, 5, 27); kodon 57 (Tyr→Ser), kodon 80 (Ser→Arg lub Ile) lub kodon 84 (Glu→Lys) genu *parC* (3, 6, 13, 29) oraz kodon 458 (Ser→Pro) genu *parE* (29). Mutacje te występują u bakterii z określoną częstością, z reguły rzadziej u bakterii Gram-ujemnych niż Gram-dodatnich i fakt ten ma decydujący wpływ na szybkość nabywania cech oporności przez dany rodzaj bakterii. Szacuje się, że u *Salmonella* mutacje te występują z częstością  $10^{-11} \div 10^{-16}$ , a w przypadku *E. coli* i *Staphylococcus aureus* wynosi ona, odpowiednio,  $10^{-11}$  i  $10^{-7} \div 10^{-9}$  (5, 27, 39). *Salmonella* i *E. coli* wymagają więcej niż jednej mutacji do nabycia pełnej oporności klinicznej na fluorochinolony (np. HLRC – high-level resistance to ciprofloxacin) (6, 22, 39). Pojedyncza mutacja powoduje oporność *Salmonella* na kwas nalidyksowy i jedynie obniżoną wrażliwość na fluorochinolony (27, 29). Powstała na skutek mutacji cecha utrwała się w populacji bakterii bytujących w środowisku zawierającym chinolony i, w odróżnieniu od mechanizmów kodowanych na pozachromosomalnych strukturach DNA, nie zanika po ustaniu presji środowiskowej (19).

Mechanizm oporności na chinolony regulowany przez geny zlokalizowane na plazmidach (PMQR – plasmid mediated quinolone resistance) został wykryty w 1998 r. u *Klebsiella pneumoniae* (30). Kolejne badania pozwoliły wyróżnić co najmniej 3 typy tak kodowanej oporności: produkcję białek Qnr (quinolone-resistance), aktywne wypompowywanie substancji czynnej poza struktury komórki (*qep* – quinolone efflux pump) i wytwarzanie acetylotransferazy zdolnej do modyfikacji ciprofloksacyny (AAC(6')-Ib-cr) (35).

Pierwszym rozpoznanym białkiem Qnr warunkującym oporność *Enterobacteriaceae* jest peptyd składający się z 218 aminokwasów, który po połączeniu się gyrazą lub topoizomeraż IV powoduje brak aktywności chinolonów w odniesieniu do obu enzymów. Po

wykryciu kolejnych 2 peptydów (QnrB i QnrS) o podobnej strukturze i analogicznym mechanizmie ochrony topoizomeraż bakteryjnych białko to zostało nazwane QnrA. Warianty białka Qnr różniące się od pierwowzorów pojedynczymi aminokwasami są oznaczane kolejnymi cyframi np. QnrA3, QnrB5, QnrS1. Oporność wynikająca z obecności genów *qnr* kodujących powyższe białka fenotypowo jest podobna do skutków pojedynczej mutacji punktowej. Bakterie są odporne na kwas nalidyksowy i wykazują tolerancję na wyższą koncentrację fluorochinolonów. Cavaco i wsp. (9) wykryli kolejny gen określony jako *qnrD*, który koduje peptyd powodujący obniżoną wrażliwość na ciprofloksacynę, ale nie zmieniający wartości MIC dla kwasu nalidyksowego. Geny *qnr* najczęściej są zlokalizowane na plazmidach zawierających jednocześnie determinanty odpowiedzialne za wytwarzanie betalaktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ES $\beta$ L) (6, 11, 18, 32) lub cefalosporynaz (35). Dlatego też w przypadku obecności w środowisku nawet jednego z wymienionych antybiotyków może dochodzić do koselekcji obu oporności (11, 18). Gay i wsp. (18) stwierdzili, że plazmidy o wielkości 95 kb zawierające obok *qnrB* geny oporności na antybiotyki betalaktamowe i gentamycynę lub sulfametoksazol były przekazywane do kompetentnych komórek *E. coli* na drodze koniugacji. Przenoszenie mniejszych plazmidów (8 kb lub 10 kb) nie zawierających genów innych niż *qnrS* odbywało się na drodze transformacji. Nie bez znaczenia dla zdolności szerzenia się genów *qnr* pozostaje fakt, że mogą one wchodzić w skład integronów klasy I. Opisany przez Garnier i wsp. (17) szczep *S. Keurmassar* posiadał kasetę genową zawierającą obok *qnrB* również geny oporności na: amikacynę, chloramfenikol, gentamycynę, netylmycynę, spektynomycynę, streptomycynę, sulfametoksazol, tetracyklinę, tobramycynę i trimetoprim. Plazmid zawierający ten integron dodatkowo był nośnikiem determinanty kodującej betalaktamazę o rozszerzonym spektrum substratowym SHV-12.

Obniżona wrażliwość *Salmonella* na fluorochinolony może być również skutkiem obecności mechanizmu aktywnego usuwania substratu poza struktury cytoplazmatyczne komórki, kodowanego przez geny określane mianem *qep* (4, 22). Perichon i wsp. (34) opisują plazmidowy gen *qepA*, którego obecność powodowała dziesięciokrotny wzrost wartości MIC dla fluorochinolonów hydrofilnych w porównaniu do transkonjugantów nie posiadających plazmidu będącego nośnikiem tego mechanizmu. Innym przykładem aktywnego wypompowywania jest zespół białek oznaczanych symbolem AcrAB-TolC, który odpowiada za wystąpienie fenotypu MAR (multiple antibiotic resistance), charakteryzującego się opornością na szereg niespokrewnionych substancji antibakteryjnych, w tym fluorochinolonów i florfenikolu, pomimo braku genu *floR* (3). Mechanizm ten cechuje ponadto niska wybiórczość, co wyraża się usuwaniem substancji, takich

jak: rozpuszczalniki organiczne (27), detergenty i sole żółciowe (4). Właśnie z tolerancją na wysoką koncentrację soli żółciowych Baucheron i wsp. (4) wiążą większą przeżywalność i właściwości kolonizacyjne szczepów *S. Typhimurium* opornych na wiele substancji bakteryjnych (MDR – multi-drug resistance).

Kolejny mechanizm PMQR polegający na enzymatycznym rozkładzie ciprofloksacyny został wykryty u *E. coli*. Jest on skutkiem produkcji acetylotransferazy aminoglikozydowej AAC(6')-Ib, która warunkuje oporność na kanamycynę, tobramycynę i amikacynę. Jednakże w wyniku mutacji genu *aac(6')-Ib* (wariant *cr* – ciprofloxacin resistance) enzym ten uzyskał zdolność do inaktywacji ciprofloksacyny (36). Chociaż znanych jest kilkadziesiąt różnych mutacji genu acetylotransferazy, aktywność ta cechuje wyłącznie warianty, w których wystąpiła substytucja w kodonach 102 i 179 (33). U *Salmonella* opisywano różne allele *aac(6')-Ib* usytuowane w obrębie integronów położonych na plazmidach (7, 27, 33), w tym również wariant *aac(6')-Ib-cr* występujący u klinicznych izolatów *S. Typhimurium* (14).

Pojedyncza mutacja genów topoizomeraz, obecność chroniących te enzymy białek Qnr czy też aktywne usuwanie substancji czynnej z komórki skutkują tylko ujawnieniem się niskiego poziomu oporności lub obniżoną wrażliwością na fluorochinolony (22). Dotychczasowe badania dowodzą, że z punktu widzenia genetyki mechanizmy te są niezależne od siebie (18, 27). Wyższa tolerancja na chinolony, niezależnie od stojącego u jej podstaw mechanizmu, sprzyja występowaniu kolejnych mutacji genów *gyr* i *par*, szczególnie w sytuacji istniejącej presji środowiskowej. Wystąpienie u bakterii różnych mechanizmów oporności jednocześnie przejawia się powstaniem wysokiego poziomu oporności na fluorochinolony. Zjawisko to obserwowali Cheung i wsp. (11) u szczepów *S. Enteritidis*, posiadających równocześnie mutację *gyrA* i gen *qnrS3*. Wykryto również oporność *S. Choleraesuis* na ciprofloksacynę, która była wynikiem współistnienia mutacji *gyrA* i aktywnego wypompywania (13). Szczepy *E. coli* produkujące acetylotransferazę AAC(6')-Ib-*cr* oraz białka Qnr charakteryzowały się wyższą wartością MIC dla ciprofloksacyny niż te, które posiadały wyłącznie geny *qnr* (33, 42). Podobny efekt obserwowano u *S. Typhimurium* posiadających równocześnie geny *aac(6')-Ib-cr* i *qnr* (13) oraz *S. Kentucky* z aktywnym mechanizmem AcrAB-TolC, mutacjami *gyrA* i *parC* (41).

### Wykrywanie mechanizmów oporności

Pierwszym etapem wykrywania oporności na chinolony jest określenie najmniejszego stężenia hamującego (MIC) wzrost badanego szczepu *Salmonella* w odniesieniu do kwasu nalidyksowego i co najmniej jednego z fluorochinolonów – najczęściej ciprofloksacyny. Metoda dyfuzji w agarze nie jest zalecana ze względu na mniejszą czułość i swoistość niż uznawa-

na za referencyjną metoda oznaczania najmniejszego stężenia hamującego (15, 16). Wartości MIC powinny być interpretowane zgodnie z kryteriami epidemiologicznymi (16, 29). Szczepy oporne na kwas nalidyksowy (MIC  $\geq 16$  mg/L) lub/i ciprofloksacynę (MIC  $\geq 0,06$  mg/L) należy poddać badaniom przy użyciu metod molekularnych. Analiza wartości MIC może być pomocna przy wstępnym określaniu rodzaju mechanizmów oporności na chinolony występujących w badanym szczepie. Szczepy oporne na kwas nalidyksowy, dla których MIC dla ciprofloksacyny mieści się w przedziale  $0,125 \div 1,0$  mg/L, posiadają prawdopodobnie pojedynczą mutację *gyr* lub *par*. Wartość MIC  $\geq 1,0$  mg/L dla ciprofloksacyny może wskazywać na kilka mutacji punktowych. Szczepy wrażliwe lub o niskim poziomie oporności na kwas nalidyksowy ( $8 \div 32$  mg/L) oraz obniżoną wrażliwością na ciprofloksacynę (MIC  $\geq 0,125$  mg/L) prawdopodobnie posiadają mechanizmy PMQR, które mogą rozprzestrzeniać się horyzontalnie. Wysoki poziom oporności na różne chinolony może świadczyć o obecności kilku mechanizmów oporności (19).

Istnienie różnorodnych mechanizmów oporności bakterii na chinolony, które nie mogą być zidentyfikowane za pomocą metod fenotypowych, spowodowało konieczność zastosowania metod molekularnych. PCR jest podstawową metodą przesiewową, która pozwala wykryć znane mechanizmy oporności (6, 11, 18, 29, 32). W przypadku identyfikacji nowych mechanizmów oporności przydatne są techniki wykorzystujące transfer DNA do komórek kompetentnych. Pojawienie się cechy oporności w komórkach potomnych biorcy świadczy o obecności poszukiwanych determinant na przeniesionym materiale genetycznym (18, 30). Techniki hybrydyzacyjne i sekwencjonowanie fragmentów materiału genetycznego determinującego oporność pozwalają na poznanie ich struktury, zaprojektowanie i sprawdzenie specyficznych starterów wykorzystywanych następnie w metodzie PCR, określenie lokalizacji genów oporności czy identyfikację kodonu zmienionego w wyniku mutacji (11, 18, 27, 29, 32, 34). Ponadto w badaniach epidemiologicznych nad występowaniem szczepów posiadających determinanty oporności na chinolony wykorzystywana jest analiza makrorestrikcyjna chromosomalnego DNA przy użyciu elektroforezy w zmiennym polu elektrycznym (PFGE – pulse-field gel electrophoresis) (1, 11, 29).

### Występowanie *Salmonella* opornych na chinolony

Szczepy oporne na chinolony stanowią rosnący problem w epidemiologii zakażeń *Salmonella*. Stwierdzana w krajach Wspólnoty oporność na kwas nalidyksowy szczepów izolowanych ze stad drobiu i mięsa drobiowego sięgała w 2006 r., odpowiednio, 27,5% i 50,8%. Notowano również szczepy oporne na ciprofloksacynę (2). Narastająca oporność *Salmonella* na chinolony ma charakter globalny i wykazuje związek z przynależnością serowarową szczepów (1, 5, 12, 14,

20). Z danych własnych wynika, że odsetek opornych na kwas nalidyksowy szczepów *S. Enteritidis* izolowanych od zwierząt w Polsce wzrósł z 7,5% w 2004 r. do 34,8% w 2008 r. Z punktu widzenia ochrony zdrowia publicznego istotne jest, że szczepy oporne na chinolony charakteryzują się większą inwazyjnością (4), zachorowalnością i śmiertelnością (12, 14, 23, 40).

Oporność jest najczęściej związana z mutacjami genów topoizomeraz. Dla przykładu, w szczepach *S. Schwarzengrund* izolowanych od zwierząt, z żywności i od ludzi w Danii, Tajlandii i USA stwierdzano pojedyncze lub podwójne mutacje *gyrA* (odpowiednio: 24,4% i 4,6%), a szczepy te prezentowały identyczne profile PFGE (1). We Francji stwierdzano szczepy *S. Typhimurium* posiadające jednocześnie 4 mutacje punktowe, dotyczące 3 podjednostek topoizomeraz (*gyrA*, *gyrB*, *parC*), które fenotypowo wyrażały się wysokim poziomem oporności na fluorochinolony (6). Spośród 2348 szczepów badanych na Tajwanie, mutacje QRDR stwierdzono u 72 (3,1%) szczepów reprezentujących 19 serowarów, w tym najczęściej *S. Typhimurium*, *Enteritidis*, *Blockley* i *Virchow* (29).

Inne mechanizmy oporności obserwowane są znacznie rzadziej. W wykonanych w Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA) badaniach retrospektywnych 12 253 pochodzących od ludzi izolatów *Salmonella* (w latach 1996-2003) obecność genów *qnr* wykryto w 10 przypadkach (0,082%). Gen *qnrB* wykryto w szczepach *S. Berta* (1997 r.), *S. Bovismorbificans* (2002 r.) i *S. Mbandaka* (2002 r.), podczas gdy pojedynczy izolat *S. Anatum* (2003 r.) posiadał gen *qnrS* (18). Badania dowiodły również, że występujący u *S. Mbandaka* allel był identyczny z *qnrB2*, który dominuje u *Klebsiella* sp. i *Enterobacter* sp. Gen *qnrS1* *S. Bovismorbificans* wykazywał pełną zgodność struktury ze stwierdzanym w Japonii u *Shigella* sp. Struktura alleli *qnrB5* (*S. Berta*) i *qnrS2* (*S. Anatum*) nie była wcześniej znana i wykazywała, odpowiednio, 95,6% i 91,3% zgodności z pierwotnymi wariantami. Siedem *qnr*-pozytywnych szczepów *S. Berta* pochodziło z geograficznie odległych od siebie miejsc i reprezentowało różne profile PFGE, co dowodziło braku związków epidemiologicznych pomiędzy tymi przypadkami. Autorzy zwracają jednak uwagę, że *S. Berta* był w tym czasie istotną przyczyną infekcji drobiu w USA.

W Hongkongu w 2000 r. wykryto nie wykazujące związków epidemiologicznych szczepy *S. Enteritidis*, które posiadały allel *qnrA3* nieobecny w badaniach amerykańskich. Identyczny gen stwierdzono u *Shewanella algae* (11).

Wykrycie białek Qnr zainicjowało w Europie szereg badań retrospektywnych, które potwierdziły występowanie genów *qnr* w populacji szczepów w Holandii (38), Szwajcarii (28), Finlandii (21), Francji (8), na Wyspach Brytyjskich (26, 31), w Danii (10). Cavaco i wsp. (9) zidentyfikowali nieznaną dotąd allel *qnrD* w szczepie pochodzącym z Chin. Szereg badań epide-

miologicznych przeprowadzonych w Europie i Ameryce Północnej wskazuje na związki zakażeń wywołanych *Salmonella* posiadających geny *qnr* z podróżami lub importem pasz i żywności z Afryki (8, 25) lub Azji, w tym głównie z krajów Dalekiego Wschodu (1, 10, 21, 25).

Również zakażenia wywołane przez *Salmonella* z systemem aktywnego wypompowywania fluorochinolonów wydają się pochodzić z odległych rejonów świata. Weill i wsp. (41) opisują przypadki zachorowań wywołanych przez *S. Kentucky* u turystów odwiedzających w 2002 r. Egipt, Kenię, Tanzanię lub Sudan. We Francji i Belgii izolowano od bydła i z paszy importowanej z Chin szczepy *S. Typhimurium* z tym mechanizmem oporności (4). Również w Chinach w 2006 r. zanotowano zakażenia dzieci poniżej 3. roku życia wywołane przez szczepy *S. Typhimurium* produkujące acetylotransferazę inaktywującą ciprofloksacyne (14). Chociaż jest to jedyne dotychczas doniesienie dotyczące występowania *Salmonella* z tym mechanizmem oporności, allel *aac(6')-Ib-cr* był obecny w 14% populacji szczepów *E. coli* izolowanych w USA (33).

## Podsumowanie

Wykrycie w ciągu ostatniej dekady 3 nowych mechanizmów i szeregu wariantów nabytej oporności *Salmonella* na chinolony jednoznacznie wskazuje na znaczenie epidemiologiczne tego zjawiska, w tym głównie w aspekcie ochrony zdrowia publicznego. Na odpowiedź oczekuje jeszcze wiele pytań. Czy mechanizmy te są rzeczywiście nowe, czy też istniały w przyrodzie już wcześniej, a ich wykrycie jest efektem selekcji bakterii opornych w środowisku zawierającym mało podatne na biodegradację chinolony? Czy w każdej chwili można oczekiwać wykrycia kolejnych mechanizmów oporności? Czy i jak szybko mogą one rozprzestrzenić się pomiędzy różnymi drobnoustrojami, w tym bakteriami z rodzaju *Salmonella*? Przynajmniej część odpowiedzi przyniosą wyniki trwających obecnie badań, prowadzonych w wielu laboratoriach na świecie.

## Piśmiennictwo

1. Aarestrup F. M., Hendriksen R. S., Lockett J., Gay K., Teates K., McDermott P. F., White D. G., Hasman H., Sorensen G., Bangtrakulnonth A., Pornreongwong S., Pulsrikarn C., Angulo F. J., Gerner-Smidt P.: International spread of multidrug-resistant *Salmonella* Schwarzengrund in food products. *Emerg. Infect. Dis.* 2007, 13, 726-731.
2. Anon.: The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2006. *The EFSA Journal* 2007, 130, 1-310.
3. Baucheron S., Imberechts H., Chaslus-Dancla E., Cloeckaert A.: The AcrB multidrug transporter plays a major role in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium phage type DT204. *Microb. Drug Resist.* 2002, 8, 281-289.
4. Baucheron S., Mouline C., Praud K., Chaslus-Dancla E., Cloeckaert A.: TolC but not AcrB is essential for multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium colonization of chicks. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 55, 707-712.
5. Cailhol J., Lailler R., Bouvet P., La Vieille S., Gauchard F., Sanders P., Brisabois A.: Trends in antimicrobial resistance phenotypes in non-typhoid

- Salmonellae from human and poultry origins in France. *Epidemiol. Infect.* 2006, 134, 171-178.
6. *Casin I., Breuil J., Darchis J. P., Guelpa C., Collatz E.*: Fluoroquinolone resistance linked to GyrA, GyrB, and ParC mutations in *Salmonella enterica* Typhimurium isolates in humans. *Emerg. Infect. Dis.* 2003, 9, 1455-1457.
  7. *Casin I., Hanau-Bercot B., Podglajen I., Vahaboglu H., Collatz E.*: *Salmonella enterica* serovar Typhimurium bla(PER-1)-carrying plasmid pST11 encodes an extended-spectrum aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase of type Ib. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 697-703.
  8. *Cattoir V., Weill F. X., Poirel L., Fabre L., Soussy C. J., Nordmann P.*: Prevalence of qnr genes in *Salmonella* in France. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 59, 751-754.
  9. *Cavaco L. M., Hasman H., Xia S., Aarestrup F. M.*: QnrD, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovars Kentucky and Bovismorbificans of human origin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009 (w druku – artykuł dostępny w wersji „ahead of print”).
  10. *Cavaco L. M., Korsgaard H., Sorensen G., Aarestrup F. M.*: Plasmid-mediated quinolone resistance due to qnrB5 and qnrS1 genes in *Salmonella enterica* serovars Newport, Hadar and Saintpaul isolated from turkey meat in Denmark. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, 632-634.
  11. *Cheung T. K., Chu Y. W., Chu M. Y., Ma C. H., Yung R. W., Kam K. M.*: Plasmid-mediated resistance to ciprofloxacin and cefotaxime in clinical isolates of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis in Hong Kong. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 56, 586-589.
  12. *Choi S. H., Woo J. H., Lee J. E., Park S. J., Choo E. J., Kwak Y. G., Kim M. N., Choi M. S., Lee N. Y., Lee B. K., Kim N. J., Jeong J. Y., Ryu J., Kim Y. S.*: Increasing incidence of quinolone resistance in human non-typhoid *Salmonella enterica* isolates in Korea and mechanisms involved in quinolone resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 56, 1111-1114.
  13. *Chu C., Su L. H., Chu C. H., Baucheron S., Cloeckaert A., Chiu C. H.*: Resistance to fluoroquinolones linked to gyrA and parC mutations and overexpression of acrAB efflux pump in *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis. *Microb. Drug Resist.* 2005, 11, 248-253.
  14. *Cui S., Li J., Sun Z., Hu C., Jin S., Li F., Guo Y., Ran L., Ma Y.*: Characterization of *Salmonella enterica* isolates from infants and toddlers in Wuhan, China. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 (w druku – artykuł dostępny w wersji „ahead of print”).
  15. *Ercis S., Erdem B., Hascelik G., Gur D.*: Nalidixic acid resistance in *Salmonella* strains with decreased susceptibility to ciprofloxacin isolated from humans in Turkey. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2006, 59, 117-119.
  16. European Food Safety Authority-Working Group on Developing Harmonised Schemes for Monitoring Antimicrobial Resistance in Zoonotic Agents. Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in *Salmonella* and *Campylobacter* isolates from food animals in the European Union. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008, 14, 522-533.
  17. *Garnier F., Raked N., Gassama A., Denis F., Ploy M. C.*: Genetic environment of quinolone resistance gene qnrB2 in a complex sul1-type integron in the newly described *Salmonella enterica* serovar Keurmassar. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 3200-3202.
  18. *Gay K., Robicsek A., Strahilevitz J., Park C. H., Jacoby G., Barrett T. J., Medalla F., Chiller T. M., Hooper D. C.*: Plasmid-mediated quinolone resistance in non-Typhi serotypes of *Salmonella enterica*. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 43, 297-304.
  19. *Hakanen A. J., Kotilainen P., Jalava J., Siitonen A., Huovinen P.*: Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in *Salmonellas* and validation of nalidixic acid screening test. *J. Clin. Microbiol.* 1999, 37, 3572-3577.
  20. *Hakanen A. J., Kotilainen P., Pitkanen S., Huikko S., Siitonen A., Huovinen P.*: Reduction in fluoroquinolone susceptibility among non-typhoidal strains of *Salmonella enterica* isolated from Finnish patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 57, 569-572.
  21. *Hakanen A. J., Lindgren M., Huovinen P., Jalava J., Siitonen A., Kotilainen P.*: New quinolone resistance phenomenon in *Salmonella enterica*: nalidixic acid-susceptible isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43, 5775-5778.
  22. *Hansen H., Heisig P.*: Topoisomerase IV mutations in quinolone-resistant *salmonellae* selected in vitro. *Microb. Drug Resist.* 2003, 9, 25-32.
  23. *Helms M., Simonsen J., Molbak K.*: Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with *Salmonella* serotype Typhimurium. *J. Infect. Dis.* 2004, 190, 1652-1654.
  24. *Hooper D. C.*: Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 31, Suppl 2, S24-28.
  25. *Hopkins K. L., Day M., Threlfall E. J.*: Plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica*, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.* 2008, 14, 340-342.
  26. *Hopkins K. L., Wootton L., Day M. R., Threlfall E. J.*: Plasmid-mediated quinolone resistance determinant qnrS1 found in *Salmonella enterica* strains isolated in the UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 59, 1071-1075.
  27. *Kehrenberg C., de Jong A., Friederichs S., Cloeckaert A., Schwarz S.*: Molecular mechanisms of decreased susceptibility to fluoroquinolones in avian *Salmonella* serovars and their mutants selected during the determination of mutant prevention concentrations. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 59, 886-892.
  28. *Liassine N., Zulueta-Rodriguez P., Corbel C., Lascols C., Soussy C. J., Cambau E.*: First detection of plasmid-mediated quinolone resistance in the community setting and in hospitalized patients in Switzerland. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, 1151-1152.
  29. *Ling J. M., Chan E. W., Lam A. W., Cheng A. F.*: Mutations in topoisomerase genes of fluoroquinolone-resistant *salmonellae* in Hong Kong. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 3567-3573.
  30. *Martinez-Martinez P., Pascual A., Jacoby G. A.*: Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998, 351, 797-799.
  31. *Murray A., Mather H., Coia J. E., Brown D. J.*: Plasmid-mediated quinolone resistance in nalidixic-acid-susceptible strains of *Salmonella enterica* isolated in Scotland. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, 1153-1155.
  32. *Nordmann P., Poirel L.*: Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 56, 463-469.
  33. *Park C. H., Robicsek A., Jacoby G. A., Sahn D., Hooper D. C.*: Prevalence in the United States of aac(6)-Ib-cr encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 3953-3955.
  34. *Perichon B., Courvalin P., Galimand M.*: Transferable resistance to aminoglycosides by methylation of G1405 in 16S rRNA and to hydrophilic fluoroquinolones by QepA-mediated efflux in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 2464-2469.
  35. *Poirel L., Cattoir V., Nordmann P.*: Is plasmid-mediated quinolone resistance a clinically significant problem? *Clin. Microbiol. Infect.* 2008, 14, 295-297.
  36. *Robicsek A., Strahilevitz J., Jacoby G. A., Macielag M., Abbanat D., Park C. H., Bush K., Hooper D. C.*: Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat. Med.* 2006, 12, 83-88.
  37. *Stahlmann R.*: Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol. Lett.* 2002, 127, 269-277.
  38. *Veldman K., van Pelt W., Mevius D.*: First report of qnr genes in *Salmonella* in The Netherlands. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 61, 452-453.
  39. *Walker R. C.*: The fluoroquinolones. *Mayo Clin. Proc.* 1999, 74, 1030-1037.
  40. *Wang J. Y., Hwang J. J., Hsu C. N., Lin L. C., Hsueh P. R.*: Bacteraemia due to ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis in adult patients at a university hospital in Taiwan, 1996-2004. *Epidemiol. Infect.* 2006, 134, 977-984.
  41. *Weill F. X., Bertrand S., Guesnier F., Baucheron S., Cloeckaert A., Grimont P. A.*: Ciprofloxacin-resistant *Salmonella* Kentucky in travelers. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, 12, 1611-1612.
  42. *Yue L., Jiang H. X., Liao X. P., Liu J. H., Li S. J., Chen X. Y., Chen C. X., Lu D. H., Liu Y. H.*: Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in poultry and swine clinical isolates of *Escherichia coli*. *Vet. Microbiol.* 2008, 132, 414-420.

Adres autora: dr Dariusz Wasyl, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy;  
e-mail: wasyl@piwet.pulawy.pl