

Źródła i drogi szerzenia się antybiotykooporności bakterii

MARIAN TRUSZCZYŃSKI, ZYGMUNT PEJSAK

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

Truszczyński M., Pejsak Z.

Sources and routes of spread of antibiotic resistance of bacteria

Summary

This paper describes the transfer of the genetic material (genes) encoding antibiotic resistance from resistant to susceptible bacteria, pathogenic to animals or zoonotic ones. The sources include animals, as well as faeces, manure, slurry, soil, water sources and the food chain, particularly meat, meat products, milk and milk products. The authors outline monitoring programmes for antibiotic use and the antibiotic resistance of bacteria in animals, food and humans in Denmark, Norway, Sweden, the Netherlands, Canada and the USA. Measures against the increasing antibiotic resistance of bacteria are discussed, and difficulties due to the complexity of this problem are enumerated. It is recommended that the application of antibiotics in veterinary medicine be minimized and that they be replaced by vaccines, whenever possible. It is also noted that the participation of antibiotic-resistant bacteria of strictly human origin in causing infections in humans is higher than that of antibiotic-resistant bacteria originating from animals. These bacteria also cause more difficulties in antibiotic therapy of human bacterial diseases. According to the American Academy of Microbiology, cited in the paper, factors that determine the development and spread of the antibiotic resistance of bacteria are complex, multifactorial and largely unknown. Therefore, further research is necessary.

Keywords: antibiotic resistance of bacteria, animals, food, environment

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie źródeł i szlaków, którymi odbywa się krążenie w szeroko rozumianym środowisku bytowania ludzi i zwierząt antybiotykoopornych bakterii i uwolnionych z komórek bakteryjnych genów, kodujących antybiotykooporność. Chodzi o bakterie występujące pierwotnie u zwierząt, zwłaszcza gospodarskich, ale też nieudomowionych i towarzyszących człowiekowi, w tym chorobotwórcze lub warunkowo chorobotwórcze, a wśród nich o patogenne dla ludzi, czyli zoonotyczne. Dotyczy to, ze względu na znaczenie praktyczne, przede wszystkim serowarów *Salmonella*, serotypów *Escherichia coli*, *Campylobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* i *Enterococcus spp.*

Użyte w tekście tego artykułu słowa „antybiotyki” lub „antybiotykooporność” odnoszą się nie tylko do antybiotyków *sensu stricto*, wytwarzanych przez drobnoustroje, ale też związków syntetyzowanych przemysłowo o analogicznym działaniu przeciwdrobnoustrojowym. W piśmiennictwie angielskojęzycznym jedne i drugie określone są jako „antimicrobials”.

Jak wynika z uprzedniego artykułu przeglądowego Truszczyńskiego i Pejsaka (36), Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt (OIE) opracowała listę antybiotyków rekomendowanych do stosowania w medycynie wete-

rynaryjnej (40). Analogiczna lista zalecanych antybiotyków w leczeniu chorób u ludzi została przedstawiona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) (39). W tym drugim przypadku stanowią je w pierwszym rzędzie: fluorochinolony, cefalosporyny (trzeciej i czwartej generacji) oraz makrolidy.

Nośniki antybiotykooporności

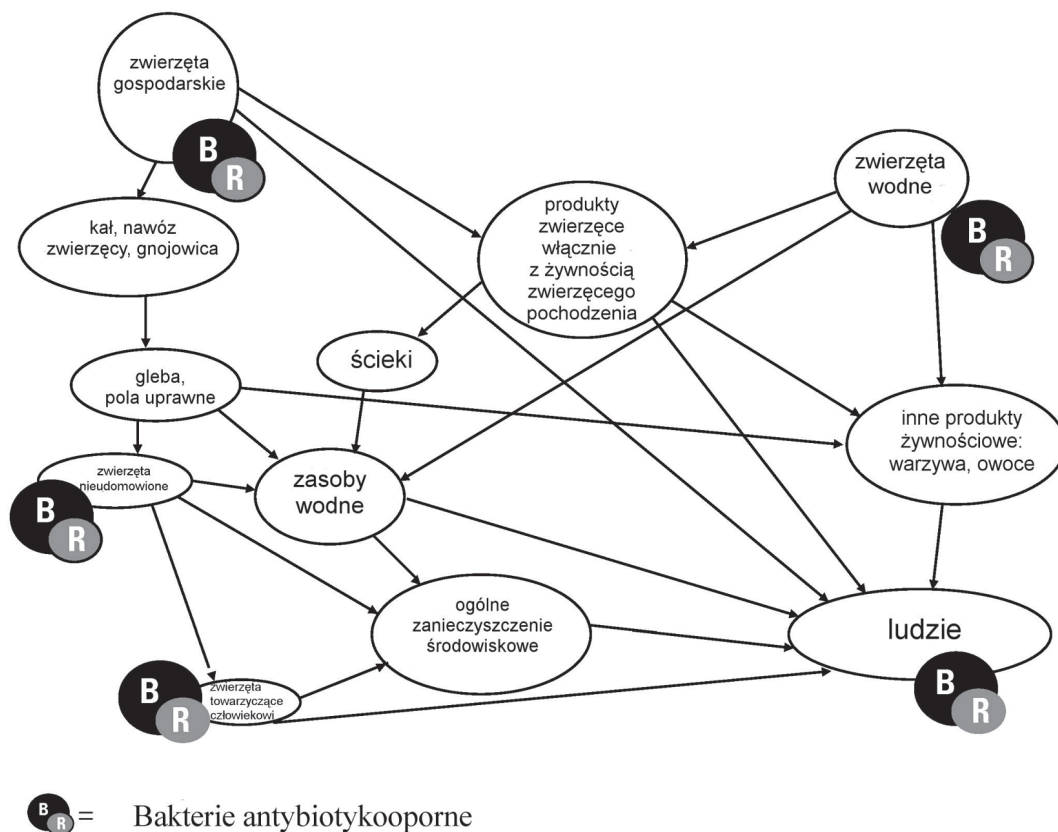
Przenoszenie antybiotykoopornych bakterii i transfer genów kodujących antybiotykooporność do bakterii do tego momentu antybiotykowrażliwych może następować dzięki kontaktom bezpośrednim zwierząt między sobą oraz z człowiekiem. Ma też miejsce przy udziale pośrednich nośników, jakimi są np. aerozole. Wektorami opornych na antybiotyki bakterii lub genów antybiotykooporności są również: surowce i żywność zwierzęcego, a rzadziej także roślinnego pochodzenia, wydaliny zwierząt i ludzi, ścieki, zbiorniki wodne. Wymienić należy również zanieczyszczenia kuchni, stołówek, magazynów żywności, sklepów spożywczych itp. Człowiek i zwierzęta podlegają zatem ekspozycji na bieżąco, na liczne źródła i rezerwuary antybiotykopornych bakterii i genów antybiotykooporności. Szczegółowe dane na ten temat przedstawia ryc. 1.

W uzupełnieniu informacji dotyczących szerzenia się wśród bakterii antybiotykooporności należy dodać, że jej transfer odbywa się nie tylko wśród tych samych taksonomicznie grup bakterii, lecz też między szczepami różnych serowarów, gatunków i rodzin. Dodatkowo, jeżeli na przenoszonym, najczęściej horyzontalnie, materiale genetycznym z bakterii dawcy do bakterii biorcy obok genów oporności na jeden antybiotyk ulokowane są geny oporności na inne antybiotyki, to taka lokalizacja prowadzi równocześnie do oporności na nie (39), co określa się jako lekooporność wieloraką (multidrug-resistance).

Do tematu dotyczącego sposobów szerzenia się antybiotykooporności bakterii w środowisku należy dodać, że antybiotyki często podawane są zwierzętom doustnie i w przewodzie pokarmowym w wielu wypadkach nie są w całości aplikowanej dawki metabolizowane. Zanieczyszczają zatem wraz z kałem i moczem otoczenie, gdzie mogą kontynuować występującą w traktowanych nimi organizmach zwierząt i człowieka selekcję w kierunku szczepów bakteryjnych antybiotykoopornych, będącą obok zmienności genetycznej istotnym etapem szerzenia się antybiotykooporności.

Przy zaistniałej zatem w danym biotopie u zwierząt (chodzi zwłaszcza o zwierzęta gospodarskie) genetycznie determinowanej antybiotykooporności – aplikowane im leczniczo lub metafilaktycznie antybiotyki selekcionują bakterie na nie odporne tym częściej, im powszechniej stosowane są antybiotyki. Efektem tego jest zwiększanie odsetków ich występowania w porównaniu do bakterii antybiotykowrażliwych również zasiedlających organizm zwierzęcy. W konsekwencji przyczynia się to do spadku efektywności antybiotykoterapii, co coraz częściej ma miejsce.

Reasumując, transfer antybiotykooporności może dokonywać się wszędzie tam, gdzie obecne są bakterie antybiotykooporne lub wyosobnione z nich geny kodujące antybiotykooporność i dodatkowo tam, gdzie następuje ich kontakt z bakteriami antybiotykowrażliwymi. Geny oporności na ogół z łatwością przechodzą od bakterii opornych do bakterii wrażliwych. Dokonuje się to w różnych miejscach (ryc. 1).



Ryc. 1. Źródła i drogi transferu antybiotykooporności (wg Wooldridge, 38)

Przykłady transferu antybiotykooporności u zwierząt

Jak wykazano (2), w jelitach drobiu odbywa się transfer horyzontalny genów antybiotykooporności, w tym z plazmidów szczepów *Campylobacter* do genomów bakterii wrażliwych. Ważnym źródłem oporności są antybiotykooporne szczepy różnych gatunków flory jelitowej u bydła, co również potwierdzono eksperymentalnie (7). Enterokoki, powszechnie występujące w przewodzie pokarmowym różnych gatunków zwierząt, często są nosicielami genów oporności bakterii na antybiotyki. Mają dużą potencjalną zdolność horyzontalnego transferu odnośnych genów do szczepów gatunków *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium* (28), chorobotwórczych u ludzi. Udokumentowany został też transfer genetycznego materiału kodującego oporność na wankomycynę z odzwierzęcego *Enterococcus faecalis* na chorobotwórczy dla człowieka szczep *Staphylococcus aureus* (37).

Zwierzęta nieudomowione i towarzyszące człowiekowi były jako rezerwuary antybiotykoopornych bakterii stosunkowo rzadziej badane niż zwierzęta gospodarskie w kierunku nosicielstwa szczepów opornych na antybiotyki. Z danych Wooldridge (38) wynika, że wśród izolatów *Escherichia coli* od dzikich zwierząt antybiotykooporność występowała w 19-35% (10) na: tetracyklinę, streptomycynę, ampicylinę i trimetoprim-sulfametoksazol, czyli SXT. Niektóre szczepy od zwierząt dzikich były równocześnie odporne na kilka antybiotyków. Nosicielami bakterii opornych na antybio-

tyki były też dzikie ssaki – myszy, szczury – bytujące w pomieszczeniach ferm dla świń. Roznosicielami opornych szczepów bakteryjnych okazały się owady, a wśród nich mucha domowa (28).

Badania w kierunku nosicielstwa wśród zwierząt towarzyszących człowiekowi bakterii antybiotykoopornych wykazały szczepy gronkowca złocistego, odporne na metycylinę (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA), enterokoki odporne na wankomycynę oraz odporne na kilka antybiotyków szczepy *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium DT104 (16, 30, 33).

Transfer genów antybiotykooporności poza organizmem zwierzęcym

Udowodniono również, że transfer genów oporności do bakterii antybiotykowrażliwych może mieć miejsce w środowisku, poza organizmem zwierzęcym. Przykładem jest przeniesienie z bakterii do bakterii materiału genetycznego plazmidu H2, kodującego oporność na: chloramfenikol, sulfonamidy, streptomycynę i tetracyklinę (35). W innych badaniach Heuer i wsp. (20) wykazali udział nawozu zwierzęcego jako miejsca powstawania antybiotykkoopornych szczepów bakteryjnych, występujących następnie w glebach uprawianych rolniczo. Uważa się (38), że nawóz zwierzęcy jako środowisko dokonującego się transferu genów oporności i źródło bakterii antybiotykkoopornych jest nie w pełni doceniany.

Jak podaje Wooldridge (38), przegląd dotyczący 17 typów środowiska Europy, z uwzględnieniem gleby wokół ferm, ścieków, kału bydła, drobiu i świń oraz osadu z dna zbiorników wodnych ferm ryb, jak też niektórych ziemiopłodów, wykazał obecność w pobranych próbkach przy zastosowaniu testu PCR elementów genetycznych związanych z antybiotykoopornością bakterii. Dotyczyła ona gentamycyny, sulfadiazyny i amoksyliny (4, 19, 21, 34).

Enterohemoragiczne szczepy *E. coli* (EHEC), pochodzące zwłaszcza z kału bydła, zaliczone do serotypu O157:H7 (25), wykazano w Kanadzie w działach wodnych (watersheds) w pobliżu ferm, ale też w zbiornikach wodnych znacznie od ferm oddalonych, gdzie te zoonotyczne drobnoustroje występowały, u tych szczepów nie wykazywano jednakże antybiotykooporności. W przeciwieństwie do tego w badaniach wykonanych w Republice Południowej Afryki wykryto przy użyciu izolowanych ze ścieków *Vibrio spp.* oporność na równocześnie 8 lub 10 różnych antybiotyków (24).

Potwierdzono eksperymentalnie, że bakterie występujące w zbiornikach lub ciekach wodnych mogą zawierać geny kodujące antybiotykooporność. Mogą one dostawać się tam ze ściekami z ferm i szpitali lub żłobków. Stykając się z bakteriami występującymi w środowisku wodnym mogą przekazać im geny antybiotykooporności (3). Przykładowo, wykazano transfer antybiotykooporności z opornego szczepu *Aeromonas salmonicida*, bytującego w zbiorniku wodnym, na wrażliwy szczep *Escherichia coli* (27).

Programy monitorujące antybiotykooporność

W celu kompleksowego określania problemu antybiotykooporności bakterii u zwierząt, w żywności i u ludzi opracowany został po raz pierwszy w 1995 r. w Danii program monitoringowy, dotyczący zakresu stosowania antybiotyków, jako Duński Program Zintegrowany Monitoringu Antybiotykooporności i Badań (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme, DANMAP). W krótkim czasie po jego wdrożeniu podobne programy wprowadzono w Norwegii, Szwecji, Holandii i USA (17). Opierając się na wymienionych źródłach informacji, Unia Europejska (EU) opracowała sprawozdanie na temat antybiotykooporności u bakterii zoonotycznych, izolowanych od zwierząt i z żywności, za lata 2004-2007. Uwzględniając szczególną przydatność w lecznictwie ludzi fluorochinolonów określono, na dużym materiale, oporność na te antybiotyki u szczepów *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli*, występujących u zwierząt. To samo dotyczyło oporności salmonelli i pałeczki okrężnicy na cefalosporny trzeciej generacji i oporności na wankomycynę u *Enterococcus faecium* i *Enterococcus faecalis* od kur, świń i bydła (13).

Kolejne, podobne zestawienia odnoszą się do monitorowanej antybiotykooporności w innych państwach. W Ludowej Republice Chin wykonano badania dotyczące oporności pochodzenia plazmidowego na chinolony u szczepów *Escherichia coli* izolowanych od świń lub kur. W pierwszym przypadku 55% szczepów było opornych, a w drugim 12% (42). W USA badano enterokoki na obecność genów oporności na gentamycynę, które pochodziły z kału zdrowych kur, indyków, bydła i świń (11), wykazując wysokie odsetki szczepów opornych.

Jak wynika z publikacji Wooldridge (38), wymienione systemy monitoringowe i opracowywane na ich podstawie sprawozdania dostarczają cennych informacji na temat używanych antybiotyków w danym kraju i czasie. Określają też wzorce oporności u poszczególnych gatunków bakterii występujących w różnych miejscach u zwierząt gospodarskich. Dane te okazały się pomocne w opracowywaniu strategii przeciwdziałania szerzeniu się antybiotykooporności.

Wielkość źródeł bakterii antybiotykkoopornych

O wielkości zwierzęcych źródeł zanieczyszczenia środowiska bakteriami, w tym antybiotykkoopornymi, wydalonymi z kałem, świadczą następujące wyniki. W 1 g kału bydła wykazano do 10^{11} bakterii (41). W 1 g kału świń liczby bakterii wahały się między 10^{11} do 10^{15} (22); a tucznik w ciągu 5-6 miesięcy życia wydała około 1500 kg kału (22). Stwierdzono (12, 29), że szczepy bakterii izolowane z kału świń są częściej antybiotykkooporne niż szczepy bakteryjne pochodzące od bydła i owiec, co koreluje z ilością stosowanych antybiotyków, najwyższą w przypadku świń.

Oprócz antybiotykkoopornych bakterii wydalane są z kałem, jak wspomniano, duże ilości podawanych do-

ustnie antybiotyków, co zwiększa presję selekcyjną w kierunku wzrostu odsetka bakterii antybiotykoopornych (8) w środowisku, wzmacniając tego rodzaju nisze środowiskowe lub tworząc nowe ośrodki generowania antybiotykooporności, występujące poza organizmem zwierzęcym.

Intensywny chów ryb przyczynił się do wzrostu liczby infekcji i chorób bakteryjnych tych zwierząt wodnych. Zwiększyła się w związku z tym ilość leczniczo dodawanych do pasz antybiotyków (6, 39). Podobnie jak zwierzęta lądowe również ryby nie w pełni metabolizują antybiotyki, wydalając je w niezmięnionej postaci do środowiska. Stanowi to kolejną przyczynę mnożenia w środowisku antybiotykoopornych bakterii i kodujących antybiotykooporność genów, co nie miało miejsca przed stosowaniem antybiotyków w zwalczaniu chorób ryb.

Ważnym źródłem środowiskowym antybiotykooporności jest otoczenie wokół coraz częściej uruchomianych wielkotowarowych ferm drobiu, bydła i świń (1). Gleba wokół tych obiektów może zawierać do 10^7 bakterii w 1 g, przy znaczącym odsetku bakterii antybiotykoopornych (14).

Należy podkreślić, że do dokładniejszej ilościowej i jakościowej oceny antybiotykooporności bakterii w różnych, uprzednio wymienionych środowiskach, w tym również poza organizmem zwierzęcym, przyczyniła się zwiększająca od kilku lat dostępność technik molekularnych, zwłaszcza PCR, ułatwiających identyfikację genów kodujących antybiotykooporność (22, 38).

Przeciwdziałanie antybiotykooporności występującej w środowisku

Mimo stosowanych procedur dotyczących przechowywania nawozu zwierzęcego, z uwzględnieniem obniżania w nim antybiotykooporności, utrzymują się w nim bakterie antybiotykooporne (26). Bakterie te lub ich geny mogą być przenoszone do innych miejsc, jak zwłaszcza pola uprawne. Bakterie antybiotykooporne mogą przeżywać tygodniami lub nawet miesiącami w nawozie, glebie, zbiornikach wodnych, zależnie od gatunku drobnoustroju i temperatur środowiska. Geny kodujące antybiotykooporność zachowują tę cechę nawet mimo śmierci komórki bakteryjnej; utrzymują też zdolność wnikania do genomów innych żywych bakterii (8). Kiedy nawozem zwierzęcym lub gnojowicą nawożone są pola, bakterie antybiotykooporne lub geny oporności również tam trafiają. Stamtąd mogą przenikać do wód gruntowych lub powierzchniowych (5). Trudno temu jednoznacznie przeciwdziałać i w tym aspekcie przeciwdziałanie szerzeniu się antybiotykooporności jest ciągle problemem nierozwiązanym.

Szczególnie ważnym miejscem szczepów antybiotykoopornych wywołujących schorzenia ludzi i zwierząt, a w leczeniu których antybiotykoterapia stawała się mało skuteczna lub nieskuteczna, okazała się zwierzęcego pochodzenia żywność. W latach 2010/2011 opublikowano na ten temat około 1000 publikacji. Dużo mniej-

sza liczba prac z tego zakresu dotyczyła żywności niezwierzęcego pochodzenia (38).

Z danych zebranych przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) z krajów członkowskich Unii Europejskiej wynika (13), że najczęstszym źródłem antybiotykooporności są występujące w żywności szczepy *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli* i *Enterococcus spp.* O ich oporności na antybiotyki wspomniano uprzednio.

Geny kodujące antybiotykooporność stwierdzono również w produktach mlecznych, wytwarzanych w Europie (23). Wykazano 24% spośród 187 izolatów enterokoków opornych na tetracyklinę, a 4% opornych równocześnie na tetracyklinę, erytromycynę i chloramfenikol.

W kwestii, czy mięso zanieczyszczone jest bakteriami wtórnie spoza zwierzęcych rezerwuarów, czy też bakteriami, których zwierzę rzeźne, dawca tej partii mięsa, było nosicielem, wyjaśniono (9), że przewagę mają bakterie, których zwierzę było nosicielem. Ale Collignon uważa (9), że w przypadku antybiotykoopornych szczepów *Escherichia coli* istnieje kilka ważnych źródeł: zwierzęta, jak podano wyżej, ich surowce oraz różne miejsca odbywającego się procesu technologicznego.

Potwierdzeniem zanieczyszczania produktów żywnościowych od zwierząt, od których konkretnie pochodził odnośny surowiec, a nie pośrednio ze środowiska, z pomieszczeń rzeźni lub przetwórni była kolejna publikacja (15). W badaniach tych wykazano też oporność wyisobnionych bakterii na tetracyklinę, erytromycynę, wankomycynę, aminoglikozydazę i beta-laktamy.

Antybiotykooporne bakterie występujące pierwotnie wyłącznie u człowieka

Oprócz omówionych antybiotykoopornych bakterii odzwierzęcych, zakażających ludzi, stwierdzone są u ludzi antybiotykooporne bakterie, pierwotnie wyłącznie u nich występujące (18). Źródła tego typu infekcji to szpitale oraz żłobki i wychodzące z tych miejsc ścieki i śmieci, które zanieczyszczają wody powierzchniowe i gruntowe oraz środowiska bytowania ludzi i zwierząt (19, 24, 31, 32). Udział tych pierwotnie od człowieka pochodzących bakterii w wywoływaniu infekcji u ludzi jest znacznie większy niż bakteryjnych infekcji odzwierzęcych. Znacznie częściej stanowią też przyczynę trudności w antybiotykoterapii ludzi. Łączy się to ze stosowaniem na ogół dużo większych ilości antybiotyków, przez dłuższy czas, ludziom chorującym niż zwierzętom, co sprzyja selekcji szczepów pochodzących od człowieka.

Podsumowanie

W podsumowaniu przedstawionych danych przytacza się, zgodnie z Amerykańską Akademią Mikrobiologii (38), iż ograniczanie powstawania i szerzenia się antybiotykooporności bakterii jest problemem złożonym i wieloczynnikowym, a tym samym trudnym do pożądanego rozwiązania. Pozostaje jednakże w mocy

zalecenie rozsądnego stosowania antybiotyków w medycynie weterynaryjnej, czyli podawanie ich zwierzętom w możliwie ograniczonej ilości. Wszędzie, gdzie to możliwe, wskazane jest zastępowanie ich szczepionkami oraz zapewnianiem w produkcji zwierzęcej dobrostanu. Istotne znaczenie ma również dezynfekcja i higiena ferm oraz skuteczny nadzór sanitarno-weterynaryjny łańcucha żywnościowego.

Piśmiennictwo

- Acar J. F., Moulin G.: Antimicrobial resistance at farm level. [w:] Slorach S. A. (ed.): Animal production food safety challenges in global markets. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 2006, 25, 775-792.
- Avrain L., Vermoey-Roland C., Kempf I.: Evidence for natural horizontal transfer of tetO gene between *Campylobacter jejuni* strains in chickens. J. Appl. Microbiol. 2004, 97, 134-140.
- Baquero F., Martinez J. L., Canton R.: Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. Curr. Opin. Biotechnol. 2008, 19, 260-265.
- Binh C. T. T., Heuer H., Gomes N. C., Kotzerke A., Fulle M., Wilke B. M., Schloter M., Smalla K.: Short-term effects of amoxicillin on bacterial communities in manured soil. FEMS Microbiol. Ecol. 2007, 62, 290-302.
- Blackwell P. A., Kay P., Ashauer R., Boxall A. B.: Effects of agricultural conditions on the leaching behaviours of veterinary antibiotics in soils. Chemosphere 2009, 75, 13-19.
- Cabello F. C.: Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human health and for the environment. Environ. Microbiol. 2006, 8, 1137-1144.
- Call D. R., Davis M. A., Sawant A. A.: Antimicrobial resistance in beef and dairy cattle production. Anim. Health Res. Rev. 2008, 9, 159-167.
- Chee-Sanford J. C., Mackie R. I., Koike S., Krapac I. G., Lin Y. F., Yannarell A. C., Maxwell S., Aminov R. I.: Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. J. Environ. Qual. 2009, 38, 1086-1108.
- Collignon P.: Resistant *Escherichia coli*: we are what we eat. Clin. Infect. Dis. 2009, 49, 202-204.
- Costa D., Poeta P., Saenz Y., Vinue L., Coelho A. C., Matos M., Rojo-Bezares B., Rodrigues J., Torres C.: Mechanisms of antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates recovered from wild animals. Microb. Drug Resist. 2008, 14, 71-77.
- Donabedian S. M., Thal L. A., Hershberger E., Perri M. B., Chow J. W., Bartlett P., Jones R., Joyce K., Rossier S., Gay K., Johnson J., Mackinson C., Debess E., Madden J., Angulo F., Zervos M. J.: Molecular characterisation of gentamycin resistant *Enterococci* in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. J. Clin. Microbiol. 2003, 41, 1109-1113.
- Enne V. I., Cassar C., Spriggs K., Woodward M. J., Bennett P. M.: A high prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolated from pigs and a low prevalence of antimicrobial-resistant *E. coli* from cattle and sheep in Great Britain at slaughter. FEMS Microbiol. Lett. 2008, 278, 193-199.
- European Food Safety Authority (EFSA): The community summary report on antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004-2007. EFSA J. 2010, 8, 1309-1615.
- Gans J., Wolinsky M., Dunbar J.: Computational improvements reveal great bacterial diversity and high metal toxicity in soil. Science 2005, 309, 1387-1390.
- Garofalo C., Vignaroli C., Zandri G., Aquilanti L., Bordoni D., Oismani A., Clementi F., Biavasco F.: Direct detection of antibiotic resistance genes in specimens of chicken and pork meat. Int. J. Food Microbiol. 2007, 113, 75-83.
- Guardabassi L., Schwartz S., Lloyd D. H.: Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 2004, 54, 321-332.
- Hammerum A. M., Heuer O. E., Emborg H.-D., Bagger-Skjot L., Jensen V. F., Rogues A. M., Skov R. L., Agero S. V., Brandt C. T., Seyfarth M., Muller A., Hovgaard K., Ajufo J., Bager F., Aarestrup F. M., Frimodt-Moller N., Wegener H. C., Monnet D. L.: Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research programme. Emerg. Infect. Dis. 2007, 13, 1632-1639.
- Health Protection Agency (HPA): Antimicrobial resistance in England, Wales, and Northern Ireland. HPA, London 2007.
- Heuer H., Krögerrecklenfort E., Wellington E. M., Egan S., van Elsas J. D., van Overbeek L., Collard J.-M., Guillaume G., Karagouni A. D., Nicolakopoulou T. L., Smalla K.: Gentamycin resistance genes in environmental bacteria: prevalence and transfer. FEMS Microbiol. Ecol. 2002, 42, 289-302.
- Heuer H., Schmitt H., Smalla K.: Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. Curr. Opin. Microbiol. 2011, 14, 236-243.
- Heuer H., Smalla K.: Manure and sulfadiazine synergistically increased bacterial antibiotic resistance in soil over at least two months. Environ. Microbiol. 2007, 9, 657-666.
- Hong P. Y., Yannarell A., Mackie R. I.: The contribution of antibiotic residues and antibiotic resistance genes from livestock operations to antibiotic resistance in the environment and food chain. [w:] Zoonotic pathogens in the food chain. CAB International, Wallingford, UK 2011, 6.
- Huys H., D'Haene K., Collard J. M., Swings J.: Prevalence and molecular characterisation of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from food. Appl. Environ. Microbiol. 2004, 70, 1555-1562.
- Igbinosa E. O., Obi L. C., Okoh A. I.: Detection of potential risk of wastewater effluents for transmission of antibiotic resistance from *Vibrio* species as a reservoir in a peri-urban community in South Africa. Int. J. Environ. Health Res. 2011, 11, 1-13.
- Johnson J. Y. M., Thomas J. E., Graham T. A., Townshend I., Byrne J., Selinger L. B., Gannon V. P. J.: Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella* spp. in surface waters of southern Alberta and its relation to manure sources. Can. J. Microbiol. 2003, 49, 326-335.
- Kim S., Eichorn P., Jensen J. N., Weber A. S., Aga D. S.: Removal of antibiotics in wastewater: effect of hydraulic and solid retention times on the fate of tetracycline in the activated sludge process. Environ. Sci. Technol. 2005, 39, 5816-5823.
- Kruse H., Sorum H.: Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. Appl. Environ. Microbiol. 1994, 60, 4015-4021.
- Macovei L., Zurec L.: Ecology of antibiotic resistance genes: characterisation of enterococci from houseflies collected in food settings. Appl. Environ. Microbiol. 2006, 72, 4028-4035.
- McKinney C. W., Loftin K. A., Meyer M. T., Davis J. G., Pruden A.: - tet and sul antibiotic resistance genes in livestock lagoons of various operation type, configuration, and antibiotic occurrence. Environ. Sci. Technol. 2010, 44, 386-392.
- Price L. B., Stegger M., Hasman H., Aziz M., Larsen J., Andersen P. S., Pearson T., Waters A. E., Foster J. T., Schupp J., Gillece J., Driebe E., Liu C. M., Springer B., Zdovc I., Battisti A., Franco A., Zmudzki J., Schwarz S., Butaye P., Jouy E., Pomba C., Concepción Porrero M., Ruimy R., Smith T. C., Robinson D. A., Weese J. S., Arriola C. S., Yu F., Laurent F., Keim P., Skov R., Aarestrup F. M.: *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. mBio 2012, 3, 305-311.
- Rolland R., Hausfater G., Marshall B., Levy S. B.: Antibiotic-resistant bacteria in wild primates: increased prevalence in baboons feeding on human refuse. Appl. Environ. Microbiol. 1985, 50, 791-794.
- Routman E., Miller R. D., Phillips-Conroy J., Hartl D. L.: Antibiotic resistance and population structure in *Escherichia coli* from free-ranging African yellow baboons. Appl. Environ. Microbiol. 1985, 50, 749-754.
- Scott W. J.: Antimicrobial resistance in companion animals. Anim. Health Res. Rev. 2008, 9, 169-176.
- Smalla K., Krögerrecklenfort E., Heuer H., Dejonghe W., Top E., Osborn M., Niewint J., Tebbe C., Barr M., Bailey M., Greated A., Thomas C., Turner S., Young P., Nicolakopoulou T. L., Karagouni A. D., Wolters A., van Elsas J. D., Donen K., Sandaa R., Bonin S., Brabhu J., Grohmann E., Sobczyk P.: PCR-based detection of mobile genetic elements in total community DNA. Microbiology 2000, 146, 1256-1257.
- Smith H. W.: Thermosensitive transfer factors in chloramphenicol-resistant strains of *Salmonella typhi*. Lancet 1974, 304, 281-282.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Antybiotyki zalecane w leczeniu chorób bakteryjnych zwierząt oraz zjawisko antybiotykooporności. Życie Wet. 2013, 88, 2.
- Weigel L. M., Clewell D. B., Gill S. R., Clark N. C., McDougal L. K., Flannagan S. E., Kolonay J. F., Shetty J., Kilgore G. E., Tenover F. C.: Genetic analysis of a high level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. Science 2003, 302, 1569-1571.
- Wooldridge M.: Evidence for the circulation of antimicrobial-resistant strains and genes in nature and especially between humans and animals. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 2012, 31, 231-247.
- World Health Organization (WHO): Introduction: antibiotic resistance as a global threat. Definitions, [w:] Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 2011.
- World Organisation for Animal Health (OIE): OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance (Resolution No. XXVIII adopted at the 75th General Session, May 2007). OIE, Paris 2007.
- Yokoyama M. G., Johnson K. A.: Microbiology of the rumen and intestine, [w:] Church D. C., Englewood Cliffs N. J. (eds): The ruminant animal: digestive physiology and nutrition. Waveland Press, Salem, Illinois 1998, 125-144.
- Zhao J., Chen Z., Chen S., Deng Y., Liu Y., Tian W., Huang X., Wu C., Sun Yong X. U., Sun Yan Y., Zeng Z., Liu J.-H.: Prevalence and dissemination of oqxAB in *Escherichia coli* isolates from animals, farmworkers and the environment. Antimicrob. Agents Chemother. 2010, 54, 4219-4224.