

Agnieszka Chojecka, Bożenna Jakimiak, Ewa Röhm-Rodowald, Marta Podgórska

WPLYW SUBSTANCJI ANTYBAKTERYJNYCH NA ROZPRZESTRZENIANIE SIĘ OPORNOŚCI BAKTERII

THE EFFECT OF ANTIBACTERIAL SUBSTANCES ON SPREAD RESISTANCE OF BACTERIA

Zakład Zwalczania Skażeń Biologicznych
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny

STRESZCZENIE

Ocena wpływu substancji antybakteryjnych na zjawisko rozprzestrzeniania się oporności wśród bakterii jest od lat szeroko dyskutowana szczególnie pod względem medycznym. Aktualnym zagadnieniem jest poznanie mechanizmów rozprzestrzeniania się oporności bakterii w związku ze stosowaniem antybiotyków i preparatów dezynfekcyjnych, ale także z ich rozprzestrzenianiem w środowisku naturalnym. Selekcja bakterii wykazujących cechy oporności związana jest z nieprawidłowym zastosowaniem antybiotyków i środków dezynfekcyjnych w lecznictwie i dezynfekcji. Substancje antybakteryjne w stężeniach działających statycznie, a nie bakteriobójczo przyczyniają się do przeżywania szczepów niosących cechy oporności. Preparaty dezynfekcyjne stosowane odpowiednio do obszaru ich działania w prawidłowych stężeniach użytkowych zapobiegają rozprzestrzenianiu się opornych szczepów bakterii.

Słowa kluczowe: bakterie, oporność, substancje antybakteryjne

ABSTRACT

The evaluation of influence biocides on phenomenon of spread resistance bacteria is wide discussed particularly in the medical area. Current issue is examined mechanisms of spread bacterial resistance in the areas using antibiotics and disinfectants and in natural environment. Selection of resistance bacteria is connected with using biocides against the rules in medical care and disinfection. Biocides using in static concentrations do not act as bacteriocidal substances and contribute to survival rate of resistance bacteria. Disinfectants use correctly to the areas and in right using concentrations prevent spread of resistance bacteria.

Key words: bacteria, resistance, antibacterial substances

WSTĘP

Oporność na substancje antybakteryjne jest ewolucyjną strategią pozwalającą przetrwać bakteriom w środowisku ich występowania. Antybiotyki oraz substancje antybakteryjne są produkowane przez bakterie jako czynniki warunkujące ich mechanizmy obronne, dzięki którym mogą one skutecznie konkurować o miejsce i zasoby pokarmowe z innymi wrażliwymi na te substancje szczepami (1). Szerokie wykorzystanie antybiotyków i substancji antybakteryjnych w zwalczaniu chorobotwórczych szczepów bakterii, zarówno w leczeniu chorób infekcyjnych jak i w dezynfekcji, przyczyniło się do rozprzestrzeniania oporności bakterii w środowisku ich zastosowania, jak również w środowisku naturalnym, gdzie docierają wraz ze ściekami produkowanymi przez różne sektory użyteczności publicznej (2). Antybiotyki

i substancje antybakteryjne (m.in. substancje czynne środków dezynfekcyjnych) są uwalniane do środowiska po ich zastosowaniu w obszarach: medycznym, weterynaryjnym czy rolno-spożywczym. Antybiotyki, bowiem są stosowane nie tylko jako chemioterapeutyki, ale również jako stymulatory wzrostu w hodowli zwierząt (3). Uwalnianie do środowiska substancji antybiotycznych pochodzenia syntetycznego i ich trwałe występowanie jako substancji ksenobiotycznych stało się podstawą do rozważania problemu narastania oporności wśród bakterii patogennych, jak i ich ekotoksycznego wpływu na środowisko naturalne (4). Istnieje niewiele informacji na temat wpływu występujących w przyrodzie podprogowych stężeń antybiotyków i czynnych substancji środków dezynfekcyjnych, nie działających letalnie na bakterie patogenne, a wykazujących tylko działanie statyczne. Obecność bakterii patogennych niosących

cechy oporności w środowisku, jak i występowanie stężeń substancji antybakteryjnych utrwalających efekt statyczny, wydaje się być istotnym źródłem oporności zarówno w obszarach zastosowania terapeutycznego tych substancji jak i w środowisku naturalnym (2).

MECHANIZMY NABYWANIA OPORNOŚCI

Jednym z ważnych problemów związanych ze zjawiskiem oporności wśród bakterii jest rozprzestrzenianie się oporności nabytej związanej z nieracjonalną antybiotykoterapią lub nieprawidłowym stosowaniem środków dezynfekcyjnych. Ograniczenia regulujące sposób dawkowania antybiotyków nie zawsze mają zastosowanie przy użyciu preparatów dezynfekcyjnych. Stężenia środków dezynfekcyjnych są zwykle o wiele wyższe niż stosowane stężenia antybiotyków (5). Ponadto antybiotyki w odróżnieniu od preparatów dezynfekcyjnych cechuje znacznie węższe spektrum działania, a ich skuteczność jest związana z oddziaływaniem na ściśle określone miejsca w komórce bakteryjnej. Mechanizm działania antybiotyków polega głównie na blokowaniu procesów biosyntezy białek, DNA, ściany komórkowej czy też na uszkodzeniach błony cytoplazmatycznej. Preparaty dezynfekcyjne oddziałują jednocześnie z wieloma miejscami docelowymi w komórce bakteryjnej. Ze względu na to uważa się, że oporność na środki dezynfekcyjne jest o wiele trudniejsza do osiągnięcia (6, 7). Zalecane stężenia użytkowe preparatów dezynfekcyjnych są wysokie, co nie powoduje narastania oporności na środki dezynfekcyjne wśród bakterii. Nawet jeśli nie powinno dochodzić do przeżycia bakterii przy zastosowanym stężeniu użytkowym, to w pewnych warunkach możliwe jest ograniczenie skuteczności działania aktywnego składnika preparatu dezynfekcyjnego poprzez rozcieńczenie, inaktywację przez obecność materii organicznej lub nieadekwatny dobór preparatu dezynfekcyjnego do obszaru jego stosowania (8). Przyczyną nabywania oporności przez bakterie mogą być również nieprawidłowo przygotowane i przechowywane roztwory środków dezynfekcyjnych (9). Pomimo różnic w nabywaniu oporności na antybiotyki i substancje czynne środków dezynfekcyjnych wśród bakterii, istnieją doniesienia o podobieństwach w samych mechanizmach unikania odpowiedzi na antybiotyki czy substancje czynne preparatów dezynfekcyjnych. Podkreśla się również występowanie zjawiska określanego jako „*cross-resistance*”, czyli jednoczesnej oporności zarówno na antybiotyki, jak i preparat dezynfekcyjny (10). Szczególnym przypadkiem są tu wysoce odporne na działanie antybiotyków i innych substancji antybakteryjnych mikroorganizmy tworzące błonę biologiczną. Aktualnym zagadnieniem w zwalczaniu mikroorganizmów wykazujących ten typ wzrostu jest

tworzenie kombinacji różnych czynników biobójczych pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, wykazujących synergizm w działaniu z antybiotykami (11).

Bakterie z obniżoną wrażliwością na środki dezynfekcyjne były izolowane między innymi spośród takich gatunków jak *Pseudomonas* sp., *Staphylococcus* sp., *E. coli*, *S. enterica*, *Campylobacter* sp., czy *Listeria monocytogenes*. Do nabywania oporności przez bakterie dochodzi wskutek mutacji w genach kodujących białka docelowe. Mechanizm ten określa się jako związany ze zmianą miejsca docelowego. Nie został on jednak dokładnie poznany w przypadku środków dezynfekcyjnych, gdyż ich działanie nie jest specyficzne. Oznacza to, że są one czynnikami działającymi na kilka miejsc docelowych jednocześnie i musiałyby dość do mutacji w kilku miejscach, aby rozwinęła się oporność na dany preparat dezynfekcyjny (8).

Opisano natomiast zjawisko nabywania oporności, polegające na ograniczeniu przenikania środka dezynfekcyjnego do komórki bakteryjnej. Bakterie Gram-ujemne są mniej podatne na działanie środków dezynfekcyjnych niż bakterie Gram-dodatnie. Wynika to z różnic w budowie ściany komórkowej, a także ze zróżnicowania w przepuszczalności osłon komórkowych. Zaobserwowano, że mutanty, które wykazywały zmiany w przepuszczalności błony komórkowej poprzez jej ograniczenie lub wzmocnione wypłukiwanie („*efflux*”), były mniej podatne na działanie środków dezynfekcyjnych (12).

Oporność na środki dezynfekcyjne jest także determinowana przez mobilne elementy genetyczne lub przez mutacje w genach chromosomalnych (8).

Zmiana miejsca docelowego. Ten typ oporności polega na modyfikacji miejsca docelowego, na które działa antybiotyk. Do zmiany miejsca docelowego działania substancji antybiotycznych może dochodzić na drodze mutacji, co prowadzi do syntezy zmodyfikowanych lub nowych białek. Przykładem jest modyfikacja białek wiążących penicylinę (PBP - *Penicilin Binding Proteins*) (7).

W przypadku środków dezynfekcyjnych *in vitro* izolowano mutanty takich bakterii jak *S. enterica* serowar Typhimurium, *E. coli* i *S. aureus* ze zmniejszoną wrażliwością na triklosan po ekspozycji na subletalne dawki tego preparatu (8, 13).

Szczepy *E. coli* z obniżoną wrażliwością na triklosan posiadały mutację nonsensowną w genie *fabI*, co związane było z zaburzeniami w biosyntezie kwasów tłuszczowych. Poziom oporności na triklosan był uzyskany przy stężeniach o wiele niższych niż dawki tego preparatu stosowane w praktyce. Natomiast u szczepu *E. coli* O157 selekcja szczepów opornych na triklosan *in vitro* miała miejsce przy dawce zbliżonej do dawek stosowanych w praktyce (10).

Powyższe badania wykazują, że zdolność do selekcji szczepów opornych na daną substancję czynną

jest zróżnicowana w obrębie jednego gatunku. Jest to ważna uwaga, ponieważ szczepy indykacyjne stosowane w testach określania oporności na dany preparat dezynfekcyjny mogą nie odzwierciedlać oporności występującej u danego gatunku. Mutację w genie *fabI* obserwowano również u mutantów *S. aureus* i metycylino-opornych szczepów *S. aureus* izolowanych ze środowiska szpitalnego. U szczepów metycylino-opornych nie stwierdzono oporności na triklosan przy tej samej dawce MIC (*Minimal Inhibitory Concentration*), która powodowała występowanie oporności u innych szczepów *S. aureus*. Taka sytuacja sugeruje inny mechanizm nabywania oporności na triklosan (13). W przypadku *M. tuberculosis* stwierdzono natomiast obecność genu *inhA*, kodującego zarówno oporność na triklosan jak i lek przeciwgruźliczy izoniazyd, co wskazuje, że zastosowanie triklosanu może przyczyniać się do wyselekcjonowania szczepów *Mycobacterium* opornych jednocześnie na środki dezynfekcyjne i substancje antybiotyczne. Nie ma jednak dowodów, że taka sytuacja może zaistnieć w praktyce, czyli w obszarze stosowania preparatu (14).

Zmiany w przepuszczalności osłon komórkowych. Nieodłącznym czynnikiem odpowiadającym za oporność Gram-ujemnych bakterii jest słaba przepuszczalność osłon komórki wobec preparatów dezynfekcyjnych. W przypadku antybiotyków oporność jest związana ze skutecznym wymywaniem antybiotyku z komórki, co powoduje powolny lub niewielki pobór antybiotyku do wnętrza komórki. Badania środków dezynfekcyjnych, w których obserwowano spadek pobierania dezynfektanta na rzecz jego wzmożonego wypłukiwania z komórki, są stosunkowo rzadkie. Podkreśla się tu częściej rolę spadku przepuszczalności osłon komórkowych. Spadek przepuszczalności u bakterii Gram-ujemnych wiąże się ze zmianami w błonie zewnętrznej lub lipopolisacharydzie (15). Taki mechanizm obserwowano u *P. aeruginosa*, którego cechowała zmniejszona wrażliwość na chlorheksydynę i czwartorzędowe związki amoniowe (QACs) (16).

Pompy wielolekowe. Kolejnym mechanizmem warunkującym występowanie oporności u bakterii jest aktywny transport substancji antybakteryjnych na zewnątrz komórki z wykorzystaniem wielolekowych pomp błonowych, określanych także mianem transporterów. Pompa błonowa złożona jest z białek transportujących substancje toksyczne na zewnątrz komórki, do otaczającego środowiska, przez co tym samym dochodzi do ograniczenia ich stężenia we wnętrzu komórki. Wiele tego typu pomp ma szeroki zakres substratowy, dlatego też często określane są jako pompy wielolekooporne „*multidrug resistance pumps*”. Do tych substratów zalicza się zwykle takie substancje jak antybiotyki, barwniki, preparaty dezynfekcyjne, detergenty oraz substancje toksyczne (8). Pompy wielolekowe powszechnie występują u mikroorganizmów i obecnie

klasyfikowane są do pięciu rodzin: RND (*Resistance – Nodulation Cell Division*), MATE (*Multidrug And Toxic Efflux*); DMT (*Drug-Metabolite Transporters*); system transportu ABC (*ATP Binding Cassette*); MFS (*Major Facilitator Superfamily*). Gram-dodatnie bakterie posiadają transportery środków dezynfekcyjnych zaliczane do SMR (*Small-Multidrug Resistance*) i MFS, które są zwykle kodowane na plazmidach (17). Dotyczy to genów *qac* (*QacC, D, E, G, H* dla SMR i białka *QacA* i *B* dla MFS), które są powszechne u gronkowców. Bakterie Gram-ujemne (*E. coli, Pseudomonas* sp.) mogą posiadać geny kodujące transportery białkowe zarówno na plazmidzie, jak i na chromosomie. Rodzina transporterów RND to białka o szerokiej specyficzności, co może sprzyjać naturalnej tolerancji na środki dezynfekcyjne, w tym na triklosan (1, 8). U dzikich szczepów *P. aeruginosa* PAO1 stwierdzono występowanie indukcyjnej pompy Mex. Induktorami systemu MexCD-Opr tego szczepu były m. in. takie substancje czynne jak chlorek benzalkoniowy i chlorheksydyna. Ich obecność może prowadzić do selekcji mutantów Mex wykazujących oporność krzyżową zarówno wobec środków dezynfekcyjnych, jak i wobec antybiotyków, które są także typowymi substratami dla tej pompy. System MexCD-Opr *P. aeruginosa* indukowany przez chlorek benzalkoniowy i chlorheksydynę indukował oporność na norfloxacin (18).

Zjawisko oporności związane z ruchomymi elementami genetycznymi. Oporność na środki dezynfekcyjne determinują mobilne elementy genetyczne. Podobnie jak w przypadku antybiotyków oporność na substancje czynne środków dezynfekcyjnych jest kodowana na plazmidach w powiązaniu z opornością na antybiotyki. Geny oporności zarówno na antybiotyki, jak i na środki dezynfekcyjne, mają zdolność przeniesienia się między gatunkami np. w wyniku zjawiska horyzontalnego transferu genów. Ten sposób rozprzestrzeniania się oporności może być problemem zarówno w medycynie, jak i weterynarii.

Odnotowano występowanie gronkowców, których plazmidy posiadające geny *qac* wykazywały cechy wielolekooporności (oporność na takie antybiotyki jak β -laktamy, aminoglikozydy i trimetoprim). Zaobserwowano również, że występowanie jednoczesnej oporności na antybiotyki i środki dezynfekcyjne u gronkowców może sprzyjać przeżywaniu szczepów tych bakterii (1, 8).

SELEKCJA OPORNYCH SZCZEPÓW BAKTERII A ŚRODOWISKO STOSOWANIA SUBSTANCJI ANTYBAKTERYJNYCH

Selekcja szczepów w pełni opornych na stężenia użytkowe środków dezynfekcyjnych nie jest możliwa ze względu na skuteczne bakterioobójcze działanie

preparatów w tych stężeniach. Dawki MIC środków dezynfekcyjnych, w odniesieniu do których obserwowano zjawisko oporności wobec większości bakterii, są zwykle znacząco niższe niż stosowane w praktyce stężenia użytkowe (8). Stężenia użytkowe preparatów dezynfekcyjnych stykające się z bakteriami mogą jednak spaść poniżej ich dawki letalnej w wyniku kontaktu z takimi czynnikami jak znaczne zanieczyszczenie materią organiczną lub rozcieńczenie czy też formowanie błon biologicznych (19). Zastosowany preparat dezynfekcyjny w takich warunkach nie może osiągnąć prawidłowych stężeń użytkowych. Bakterie są wówczas poddawane ekspozycji subletalnej, która odpowiada za selekcję mutantów o zmniejszonej wrażliwości na dany czynnik bakteriobójczy. Obszary, w których dochodzi do występowania takiego zjawiska to szpitale, sektory przemysłowe ze szczególnym uwzględnieniem produkcji żywności jak również środowisko domowe. Uważa się, że preparaty dezynfekcyjne stosowane w nieprawidłowych stężeniach użytkowych mogą prowadzić do pojawiania się szczepów o mniejszej wrażliwości na antybiotyki i przyczyniać się do nabywania przez bakterie wysokiej oporności antybiotycznej przekraczającej możliwości obecnie stosowanych antybiotyków (8).

Odnotowano związek pomiędzy opornością na preparaty dezynfekcyjne (chlorheksydyna, QACs) i antybiotyki (penicylina, doksycyklina, trimetoprim, oksacylina, gentamycyna) u *S. aureus* obejmujący także metycyliny-oporne szczepy *S. aureus* (20). Inne badania dotyczyły związku pomiędzy zastosowaniem triklosanu a opornością krzyżową u tego szczepu. Oporność krzyżowa pomiędzy preparatami dezynfekcyjnymi a antybiotykami była obserwowana w badaniach laboratoryjnych. Przyjęto, że nadużywanie antybiotyków jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za oporność wśród mikroorganizmów. Jest również możliwe, że preparaty dezynfekcyjne prowadzą do selekcji mikroorganizmów o zmniejszonej wrażliwości na inne substancje antybakteryjne (13). Stwierdzono, że subletalne dawki triklosanu i związków fenolowych podwyższają skłonność *S. enterica* do rozwijania oporności na antybiotyki (21).

Selekcja szczepów opornych i ich rozprzestrzenianie związane są z miejscem występowania tych mikroorganizmów. Badano zależność pomiędzy stosowaniem chlorheksydyny a wrażliwością bakterii na tę substancję czynną w środowisku szpitalnym. Zaobserwowano, że na oddziałach intensywnej opieki medycznej, w odróżnieniu od oddziałów psychiatrycznych, dochodziło do obniżenia skuteczności działania chlorheksydyny wobec bakterii. Wynikało to ze zróżnicowanego nasilenia czynników hamujących działanie tej substancji na wybranych oddziałach. Badania dotyczące skuteczności stosowania chlorheksydyny w odniesieniu do ściśle określonych obszarów medycznych nie były

znaczące dla indywidualnych gatunków, tylko ogólnie dla bakterii (22).

Interesujące z punktu widzenia rozprzestrzeniania się oporności w środowisku szpitalnym są badania obrazujące różnice w występowaniu oporności wśród bakterii zasiedlających ręce osób niebędących personelem medycznym i ręce pielęgniarek w szpitalach. Stwierdzono mniejszą liczebność bakterii na rękach pielęgniarek, ale bakterie te cechowała większa oporność (23). Nie mniej jednak zaobserwowano również występowanie bakterii opornych na antybiotyki na rękach ludzi niezwiązanych z obszarem medycznym, co może sugerować nieprawidłowe stosowanie antybiotyków w leczeniu domowym (nadużywanie lub przerywanie kuracji antybiotykowej w trakcie leczenia).

Traktowanie szczepów szpitalnych tymi samymi środkami dezynfekcyjnymi może powodować pojawienie się oporności na występujące w ich składzie substancje aktywne. To zagadnienie związane jest z potrzebą rotacji środków dezynfekcyjnych stosowanych w środowisku szpitalnym. Zaobserwowano, że szczepy *Mycobacterium chelonae* izolowane z myjni dezynfektorów przeznaczonych do dezynfekcji endoskopów były znacząco mniej wrażliwe na aldehyd glutarowy w porównaniu ze szczepami tej bakterii niewystawianymi uprzednio na działanie tej substancji czynnej (22).

Przeniesienie na ludzi mutantów lekoopornych i jednocześnie opornych na środki dezynfekcyjne jest możliwe tylko wówczas, gdy bakterie te przystosują się lub staną się endemiczne w środowisku stosowania substancji antybakteryjnych. Wyniki badań dotyczące oporności mikroorganizmów, zarówno laboratoryjne, jak i te prowadzone *in situ*, mogą przyczynić się do oszacowania ryzyka związanego z zakażeniem pacjentów i personelu medycznego opornymi szczepami bakterii patogennych w środowisku szpitalnym.

PODSUMOWANIE

Ekspozycja mikroorganizmów na subletalne dawki środków dezynfekcyjnych może prowadzić do selekcji opornych szczepów bakterii, mniej podatnych na zabiegi dezynfekcyjne. W warunkach użytkowych jest to wynikiem znacznego zanieczyszczenia obszaru materią organiczną, rozcieńczeniem preparatu lub występowaniem bakterii w postaci błony biologicznej. W przypadku preparatów dezynfekcyjnych, do rozprzestrzeniania się zjawiska oporności dochodzi głównie wskutek zmian w przepuszczalności osłon komórkowych, wyselekcjonowania niespecyficznego mechanizmu oporności, takich jak „*efflux*”, czy oporność krzyżowa na antybiotyki i środki dezynfekcyjne.

Badania genetyczne i środowiskowe mechanizmów rozprzestrzeniania się oporności wśród bakterii mogą

przyczynić się do oszacowania potencjalnego ryzyka zakażenia pacjentów i personelu, występującymi w środowisku szpitalnym mutantami, opornymi na dezynfektanty.

PIŚMIENNICTWO

1. Russell AD, Suller MTE, Maillard JY. Do antiseptics and disinfectant select for antibiotic resistance. *J Med Microbiol* 1999; 48: 613-615.
2. Kümmerer K. Significance of antibiotics in the environment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 5-7.
3. Kümmerer K. Resistance in the environment. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 311-320.
4. Kümmerer K, Al-Ahmad A, Mersch-Sundermann V. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere* 2000, 40:701-10.
5. Russel AD. Biocide and antibiotic resistance the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 794-803.
6. Gromadecki J, Wróbel R. Składniki aktywne występujące w preparatach dezynfekcyjnych i antyseptycznych. *Zakażenia* 2010; 10: 29-36.
7. Lambert PA. Bacterial resistance to antibiotics. Modified target sites. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1471-1485.
8. Webber MA, Woodward MJ, Piddock JV. Disinfectant resistance in bacteria. W: *Antimicrobial Resistance in bacteria of animal origin*. ASM Press 2006; 8: 115-125.
9. Russell AD. Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon. *J Hosp Infect* 2004; 57, 97-104.
10. Braoudaki M, Hilton AC. Low level of cross-resistance between triclosan and antibiotics in *E. coli* K-12 and *E. coli* O55 compared to *E. coli* O157. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 235:305-309.
11. Różalska B, Walencka E, Sadowska B. Wykrywanie biofilmów stanowiących problemy medyczne i perspektywy ich eradykacji. *Zakażenia* 2010; 10: 13-21.
12. Levy SB. Active efflux, a common mechanisms for biocide and antibiotic resistance. *J Appl Microbiol* 2002; 92: 65-71.
13. Suller M, Russel AD. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 11-18.
14. McMurry LM, McDermott PF, Levy SB. Genetic evidence that InhA of *Mycobacterium smegmatis* is target for triclosan. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:711-3.
15. Poole K. Mechanisms of biocide and antibiotic resistance. *J Appl Microbiol* 2002; 92: 553-645.
16. Tattawasart U, Maillard JY, Furr JR, Russell AD. Outer membrane changes in *Pseudomonas stutzeri* resistant to chlorhexidine diacetate and cetylpyridium chloride. *J Antimicrobial Agents* 2000; 16: 233-238.
17. Paulsen IT. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution. *Curr. Opinion in Microbiology* 2003; 6: 446-451.
18. Morita Y, Murata T, Mima T I in. Induction of mexCD-oprJ operon for multidrug efflux pump by disinfectants in wild-type *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 991-994.
19. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001; 358: 135-38.
20. Sundheim G, Langsrud S, Heir E, Holck AL. Bacterial resistance to disinfectants containing quaternary ammonium compounds. *Int Biodeter Biodegrad* 1998; 41: 235-239.
21. Randall LP, Cooles SW, Piddock LJV, Woodward MJ. Effect of triclosan or a phenolic farm disinfectant on the selection of antibiotic-resistant *Salmonella enterica*. *J Antimicrobial Chemother* 2004; 54: 621-627.
22. Block C, Furman M. Association between intensity of chlorhexidine and microorganisms of reduced susceptibility in hospital environment. *J Hosp Infect* 2002; 51: 201-206.
23. Aniello AE, Cimiotti J, Della-Latta P, Larson EL. A comparison of the bacteria found on the hands of "home-markers" and neonatal intensive care unit nurses. *J. Hosp Infect* 2003; 54:310-315.

Otrzymano: 28.06.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 31.08.2010 r.

Adres do korespondencji:

Dr Agnieszka Chojecka
Zakład Zwalczania Skazań Biologicznych
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - PZH
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
e-mail: achojecka@pzh.gov.pl
tel.: (022) 54 21 330