

Lucyna Jabłońska

Wpływ preparatów przeciwbakteryjnych w stężeniach subinhibicyjnych na antybiotykooporność i wirulencję *Aeromonas* spp., *Enterobacter hormaechei* i *Escherichia coli*

Preparaty przeciwbakteryjne to substancje, które wykazują właściwości bójcze lub hamujące wzrost bakterii. Zdolność ta jest zależna od stężenia. W wielu środowiskach antybiotyki obecne są w stężeniach subinhibicyjnych (subMIC), np. w organizmie człowieka w trakcie nieprawidłowo prowadzonego leczenia, w żywności, w ściekach i glebie. Oddziaływanie na mikroorganizmy preparatów w takich stężeniach nie tylko jest nieskuteczne terapeutycznie ale może przyczynić się do pojawiania i rozprzestrzeniania się oporności na antybiotyki, zmian w ekspresji genów oraz zmian fenotypowych.

W pracy podjęto badania w celu wyjaśnienia roli antybiotyków w stężeniach subMIC w indukowaniu zmian wrażliwości na terapeutyki oraz wirulencji pałeczek *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas veronii* biotyp *sobria*, *Escherichia coli* oraz *Enterobacter hormaechei*. Bakterie te są szeroko rozpowszechnione w środowisku, stanowią także część naturalnej mikrobioty jelitowej człowieka i zwierząt. Mogą być przyczyną zakażeń oportunistycznych o charakterze miejscowym lub uogólnionym.

Szczepy poddawano przez 5 dni działaniu 3 terapeutyków w stężeniach odpowiadających 0,5 i 0,25 wartości najmniejszego stężenia hamującego wzrost bakterii (MIC). Po tym czasie oznaczano ich wrażliwość na 5 terapeutyków oraz określano właściwości adhezyjne, inwazyjne i toksyczne.

W niniejszej pracy wykazano, że poddawanie pałeczek Gram-ujemnych działaniu antybiotyku w stężeniu 0,5 wartości MIC powoduje u ponad 90% szczepów zmniejszenie wrażliwości na ten terapeutyk. Stwierdzono spadek zdolności stresowanych bakterii do adhezji do komórek nabłonkowych, natomiast dla 75% szczepów zwiększenie inwazji do komórek HeLa. Ponadto, wykazano wpływ ciprofloksacyny w stężeniach subMIC na indukowanie procesu apoptozy komórek nabłonkowych przez szczepy *E. hormaechei*. Zaobserwowano również, że zmiany w cytotoksyczności szczepów bakteryjnych po stresowaniu preparatami przeciwbakteryjnymi zależą zarówno od zastosowanego antybiotyku, jego stężenia, jak i przynależności bakterii poddawanych jego działaniu do gatunku. Zwiększenie cytotoksyczności szczepów było najczęstsze w przypadku izolatów *E. hormaechei* inkubowanych z kanamycyną i ampicyliną w stężeniu 0,25 x MIC. Stwierdzono także, że zmiany w ekspresji genów *act* kodujący aerolizynę oraz *rpoS* kodujący

czynnik transkrypcyjny sigma, odpowiedzialny za wystąpienie ogólnej odpowiedzi na stres są indywidualne dla poszczególnych szczepów *Aeromonas* sp.

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki wykazały istotny wpływ antybiotyków i chemioterapeutyków w stężeniach subinhibicyjnych na pojawianie się oporności na oddziałujący na bakterie lek oraz przyczynienie się do zmian w ich ogólnym profilu wrażliwości. Otrzymane rezultaty wskazują, że nieprawidłowo prowadzona antybiotykoterapia może zwiększać ryzyko pojawiania się wśród mikrobiota przewodu pokarmowego człowieka i zwierząt oporności na terapeutyki. Potencjalnie chorobotwórcze bakterie o zwiększonej oporności i patogeniczności wydalane wraz z odchodami, dostają się do ścieków, a następnie rozprzestrzeniają się w środowisku stwarzając potencjalne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. Wyniki niniejszej pracy wskazują na konieczność opracowania strategii i wprowadzanie procedur ograniczających wpływ terapeutyków w stężeniach subinhibicyjnych na bakterie.