

Piotr Rzymki

Andrzej M. Fal

Antybiotykooporność **a zmiany środowiska**

Opracowanie graficzne, projekt okładki:
Joanna Gębalska

Copyright: Polskie Towarzystwo Zdrowia Publicznego, Wydawnictwo ALUNA
Wydano na licencji: CC (BY-NC-ND 4.0)

ISBN: 978-83-65536-14-3
Wydanie pierwsze
Printed in Poland, 2023

Wydawnictwo ALUNA
Ul. Z.M Przesmyckiego 29
05-510 Konstancin – Jeziorna
www.aluna.waw.pl

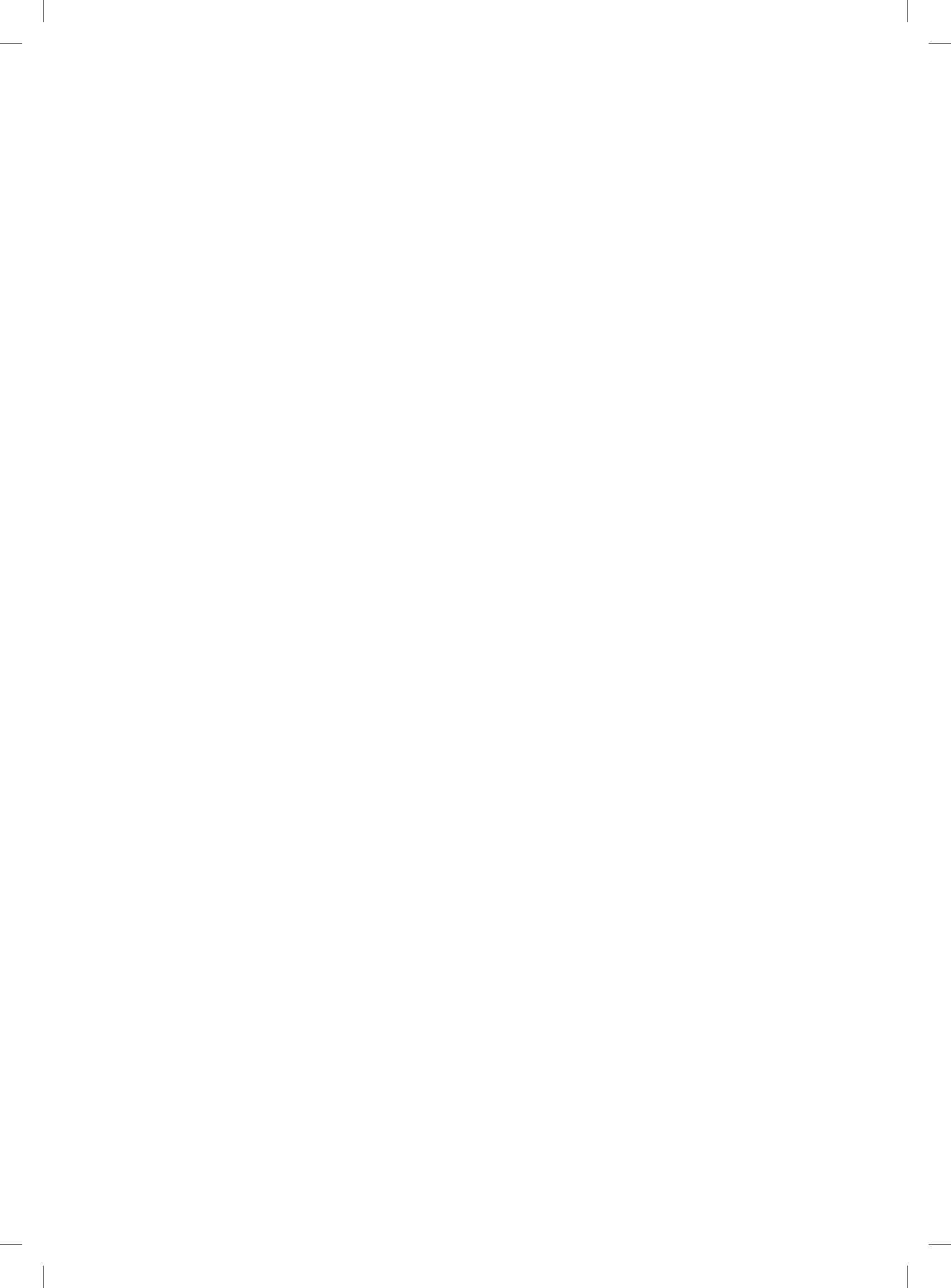
Partner projektu:
M.C.M. Klosterfrau Healthcare Group Sp. z o. o.

Konsultanci:

1. Prof. dr hab. n. biol. Agnieszka Szuster-Ciesielska
Katedra Wirusologii i Immunologii, Uniwersytet Marii-Curie-Skłodowskiej
2. dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michaluk, prof. UJK
Zakład Chorób Zakaźnych i Alergologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
3. dr hab. n. med. Barbara Poniedziałek
Zakład Medycyny Środowiskowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
4. dr hab. n. biol. Piotr Klimaszyk
Instytut Biologii Środowiskowej, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
5. mgr Dorota Kiedik
Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	5
2. SKALA STOSOWANIA ANTYBIOTYKÓW NA ŚWIECIE	6
2.1. ANTYBIOTYKI W MEDYCYNIE CZŁOWIEKA	6
2.2. WETERYNARYJNE ZASTOSOWANIE ANTYBIOTYKÓW	9
3. MECHANIZMY ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI	11
4. ZMIANY ŚRODOWISKOWE A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ	13
4.1. GLOBALNE OCIEPLENIE A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ	15
4.1.1. Wzrost częstości infekcji bakteryjnych	15
4.1.2. Sprzyjanie mobilności genów antybiotykooporności	16
4.1.3. Sprzyjanie uszkodzeniom infrastruktury kanalizacyjnej	18
4.1.4. Narastanie problemu dostępu do bezpiecznej wody	18
4.2. UTRATA BIORÓŻNORODNOŚCI A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ	19
4.3. ZANIECZYSZCZENIA A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ	20
4.3.1. Mikroplastik	20
4.3.2. Emisja pestycydów i związków metali a antybiotykooporność	21
5. PODSUMOWANIE I REKOMENDACJE	23
Literatura	25



WSTĘP

Narastająca oporność patogennych bakterii na antybiotyki stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań dla zdrowia publicznego w XXI w. Jak oszacowano, tylko w 2019 r. zmarło z tego powodu na świecie 4,95 mln osób¹. Dla porównania w tym samym roku z powodu HIV/AIDS umarło 860 tys. chorych, a w przypadku malarii – 409 tys². Rosnącym wyzwaniem są bakterie odporne na więcej niż jeden celowany antybiotyk oraz na tzw. antybiotyki ostatniej szansy. Szczególne zagrożenie stanowią m.in. wielolekooporne prątki gruźlicy, odporne na metycylinę szczepy gronkowca złocistego, enterokoki i *Clostridium difficile* odporne na wankomycynę, enterobakterie odporne na karbapenemy i Gram-ujemne bakterie odporne na kolistynę³⁻⁶. Według niektórych prognoz do 2050 r. z powodu antybiotykooporności umierać będzie dodatkowo 10 mln osób rocznie⁷, czyli tyle samo, ile w 2020 r. umarło na całym świecie z powodu chorób nowotworowych⁸. Szacuje się, że do końca obecnej dekady oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe może skutkować spadkiem PKB na świecie na poziomie przynajmniej 3,4 bln dol. rocznie⁹. W 2050 r. straty mogą osiągnąć w zależności od scenariusza kwotę od 1,1 do 3,8% obecnej wartości światowego PKB, zwiększając roczne wydatki w globalnym systemie ochrony zdrowia o kwotę od 300 mld do 1 bln dol. rocznie¹⁰.

Innym wyzwaniem XXI w. są zmiany środowiskowe, związane z emisją zanieczyszczeń, utratą różnorodności biologicznej, a w szczególności z globalnym ociepleniem^{11,12}. Niniejszy raport obrazuje między innymi, iż zjawiska te wpływają także na problemem antybiotykooporności i mogą w różny sposób przyczynić się do jego narastania – w skali globalnej, jak i lokalnej, włączając to również obszar Polski. Oznacza to, iż działania na rzecz ograniczenia poważnych konsekwencji oporności patogennych bakterii na antybiotyki muszą zostać ściślej zintegrowane z celami ochrony środowiska.

2

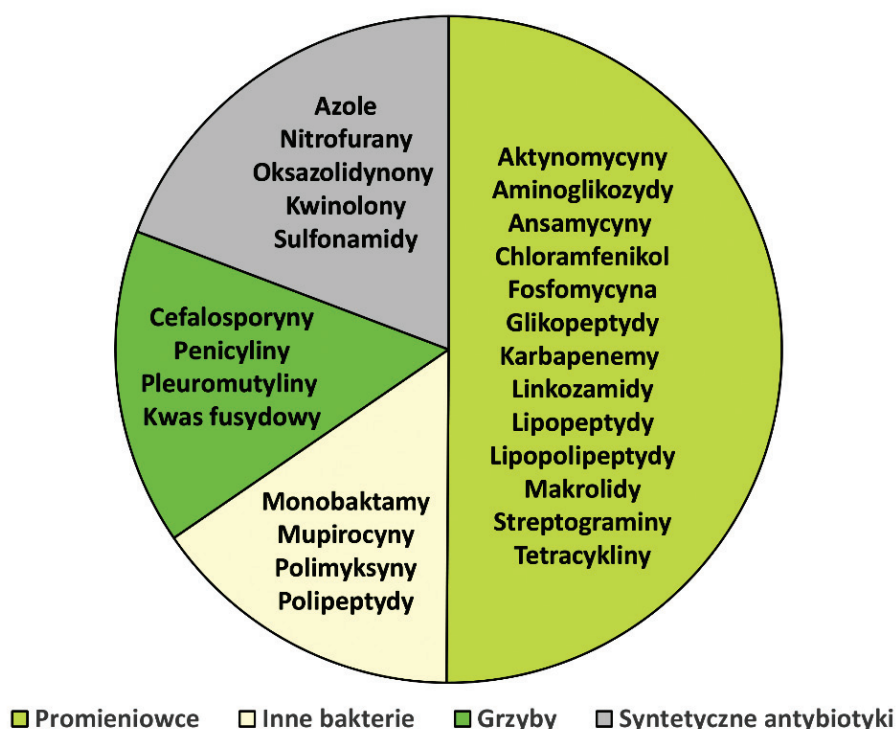
SKALA STOSOWANIA ANTYBIOTYKÓW NA ŚWIECIE

2.1. ANTYBIOTYKI W MEDYCYNIE CZŁOWIEKA

Pierwszy antybiotyk, salwarsan (pochodna arsenobenzenu), został, z powodzeniem zastosowany w 1910 r. w leczeniu kiły. W ciągu nieco ponad 100 lat antybiotyki zmieniły współczesną medycynę. Odkrycie penicyliny w 1928 r. przez Aleksandra Fleminga¹³ zapoczątkowało złotą erę odkrywania antybiotyków, która osiągnęła szczyt w latach 50. i 60. XX w. Dotychczas odkryto ponad 20 klas antybiotyków pochodzenia naturalnego, z których większość syntetyzowana jest przez promieniowce (Actinomycetes), rząd Gram-dodatnich bakterii (Rycina 1). Ponadto opracowano kilkanaście klas syntetycznych antybiotyków¹⁴. Wprowadzenie antybiotyków do praktyki klinicznej wydłużyło średnią długość życia człowieka o 23 lata i było, obok wprowadzenia szczepień, największym osiągnięciem medycyny w XX w. Warto zauważyć, że oprócz leczenia bakteryjnych chorób zakaźnych, stosowanie tych leków umożliwiło bezpieczniejsze przeprowadzanie wielu nowoczesnych procedur medycznych z zakresu onkologii, transplantologii i kardiochirurgii¹⁴.

Rycina 1. Najważniejsze klinicznie klasy antybiotyków i ich pierwotne pochodzenie.

Opracowano na podstawie¹⁴.



Na przestrzeni ostatnich dekad obserwuje się wzrastające użycie antybiotyków na świecie. Tylko w pierwszych 15 latach XXI w. ich konsumpcja *per capita* wzrosła o 39%, głównie za sprawą wzrostu stosowania w krajach o niskim i średnim przychodzie¹⁵. Niemniej jednak, zdecydowanie największy stopień konsumpcji antybiotyków utrzymuje się wciąż w krajach rozwiniętych. Co istotne, w okresie lat 2000-2015 zaobserwowano aż 91% wzrost zastosowania antybiotyków z grupy Watch, które charakteryzują się wyższym potencjałem selekcji oporności, a zarazem są częściej stosowane u pacjentów w warunkach szpitalnych (Tabela 1)¹⁶. Wzrost zastosowania tej grupy antybiotyków zwiększył się w regionach o niskim i średnim przychodzie o 165%, podczas gdy w krajach wysoce rozwiniętych o 28%¹⁶. W rezultacie nie udało się spełnić celu Światowej Organizacji Zdrowia polegającego na przesunięciu ciężaru stosowanych antybiotyków na preparaty z grupy Access (Tabela 1), które powinny stanowić ponad 60% wszystkich substancji o działaniu przeciwbakteryjnym¹⁷.

Tabela 1. Klasyfikacja antybiotyków AWaRe zaproponowana przez Światową Organizację Zdrowia¹⁸.

Grupa	Charakterystyka	Preparaty
ACCESS	Antybiotyki o wąskim spektrum działania, dobrym profilem bezpieczeństwa, niższym koszcie stosowania i potencjalne selekcji oporności. Często są zalecane jako pierwsze empiryczne lub opcje leczenia drugiego wyboru w przypadku powszechnych infekcji	amikacyna, amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy, ampicylina, benzatynowa penicylina benzylowa, penicylina benzylowa, cefaleksyna, cefazolina, chloramfenikol, klindamycyna, kloksacylina, doksycyklina, gentamycyna, metronidazol, nitrofurantoina, fenoksymetylopenicylina, benzylopenicylina prokainowa, spektynomycyna, sulfametoksazol + trimetoprim, i trimetoprim.
WATCH	Antybiotyki o szerszym spektrum działania, na ogół o wyższych kosztach stosowania, zalecane jedynie jako opcja pierwszego wyboru dla pacjentów z cięższymi klinicznymi objawami prezentacji lub leczenia infekcji bakteryjnych o większej oporności	azytromycyna, cefiksym, cefotaksym, ceftazydym, ceftriakson, cefuroksym, cyprofloksacyna, klarytromycyna, meropenem, piperacylina + tazobaktam, wankomycyna
RESERVE	Antybiotyki ostatniej szansy, stosowane w leczeniu wielolekoopornych infekcji	Cefiderocol, ceftazydym + awibaktam, kolistyna, fosfomycyna, linezolid, meropenem + waborbaktam, plazomycyna i polimyksyna B

Jak wynika z raportu Światowej Organizacji Zdrowia, gromadzącego dane dotyczące medycznego użycia antybiotyków, całkowita konsumpcja w 65 krajach objętych monitoringiem (nie uwzględniających wielu krajów Ameryki Południowej, Azji, w tym Chin, Australii i USA) wyniosła 14 tys. ton, będąc najwyższą w Brazylii, Turcji i Iranie. W regionie europejskim, przeciętny poziom konsumpcji antybiotyków, określany jako wskaźnik dawek dobowych definiowanych DDD (ang. *defined daily dose*) na 1000 mieszkańców na dzień, wynosił 19,5 w 2015 r., osiągając najwyższe wartości w Turcji (38,2), Grecji (33,9) i Serbii (31,6)¹⁹. Z kolei dane opublikowane przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób wskazują, że w 2021 r. średni stopień użycia antybiotyków do stosowania ogólnego w Europejskim Obszarze Gospodarczym wyniósł 16,4 DDD na 1000 mieszkańców, utrzymując się na poziomie porównywalnym do 2020 r. i wahając się od 8.3 w Królestwie Niderlandów do 25,7 w Rumunii (Rycina 2).

Cel przynajmniej 60% użycia antybiotyków z grupy Access został spełniony przez 19 krajów; nie osiągnięto go w Norwegii, Malcie, Grecji, Węgrzech, Rumunii, Cyprze, Włoszech, Słowacji i Bułgarii.

Przeprowadzone badania wskazują, iż w okresie pandemii COVID-19 doszło do wzrostu sprzedaży antybiotyków w wybranych regionach świata²¹⁻²³. Istotnym problemem pozostaje nadużywanie tych preparatów, podawanie ich bez konsultacji lekarskiej lub stosowanie ich niezgodnie ze wskazaniem, np. w leczeniu infekcji wirusowych bez współwystępującej infekcji bakteryjnej, co stanowi jeden z ważniejszych czynników promujących selekcję bakterii opornych na antybiotyki²⁴⁻²⁷.

Rycina 2. Użycie antybiotyków systemowych w krajach europejskich. Dane przedstawione jako DDD na 1000 mieszkańców na dzień. Źródło²⁰.

Rumunia 25.7	Francja 21.5	Irlandia 17.8	Włochy 17.5	Belgia 17.4	Islandia 16.8
Cypr 25.0	Polska 20.2	Słowacja 16.0	Portugalia 15.3	Dania 14.4	Norwegia 14.0
Bułgaria 24.4	Hiszpania 20.0	Luksemburg 15.9	Czechy 13.7	Łotwa 11.6	Finlandia 11.3
Grecja 23.5	Chorwacja 18.2	Malta 15.8	Litwa 13.7	Słowacja 10.2	Szwecja 10.1
			Węgry 11.9	Estonia 10.1	Austria 8.8
					Holandia 8.3

2.2. WETERYNARYJNE ZASTOSOWANIE ANTYBIOTYKÓW

Pod względem ilościowym, zwierzęta hodowlane konsumują przynajmniej dwie trzecie wszystkich antybiotyków wykorzystywanych obecnie na świecie, często należących do tych samych klas, które stosowane są u ludzi²⁸. Wynika to z rosnącej konsumpcji produktów odzwierzęcych na świecie i hodowli zwierząt, których liczba znacząco przekracza wielkość populacji człowieka²⁹. O skali globalnej hodowli zwierząt świadczą liczby zwierząt przeznaczanych każdego roku w celu produkcji mięsa – w 2021 r. zabito w tym celu łącznie niemal 74 mld kurczaków, 1,4 mld świń, 617 mln owiec, 501 mln kóz i 332 mln krów³⁰.

Wskazaniem do podawania antybiotyków u zwierząt powinno być, podobnie jak u człowieka, wystąpienie infekcji bakteryjnych. Antybiotyki są jednak stosowane w produkcji zwierzęcej także do kontrolowania rozprzestrzeniania się chorób wśród zdrowych zwierząt w stadach (szczególnie przy dużym zagęszczeniu w hodowli, np. w hodowli zamkniętej), do zapobiegania chorobom, gdy nie ma chorych zwierząt, ale istnieje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia choroby, a także w celu zwiększenia produktywności (tzw. „zastosowania produkcyjne”). Jak wykazało badanie Departamentu Rolnictwa USA całkowite zaprzestanie stosowania antybiotyków do celów intensyfikacji produkcji, a nie leczenia, spowodowałoby jedynie ok. jednoprocentowy spadek wartości produkcji³¹.

Jest kilka głównych obszarów związanych z wpływem stosowania antybiotyków w produkcji zwierzęcej na zdrowie człowieka:

- Obecność resztkowych ilości antybiotyków w produktach żywnościowych może powodować reakcje alergiczne i/lub toksyczne. W związku z tym ustalono minimalne odstępy między ostatnią dawką środków przeciwdrobnoustrojowych a czasem uboju, aby zapobiec takim pozostałościom w mięsie³².
- Zagrożenie transmisją lekoopornych szczepów bakterii. Badania wykazały pojawienie się lekoopornych bakterii u zwierząt już wkrótce po rozpoczęciu stosowania antybiotyków w produkcji³³.
- Stała ekspozycja szczepów saprofitycznych u człowieka na śladowe stężenia antybiotyków dostarczanych z pokarmem wpływa na rozwój ich oporności.

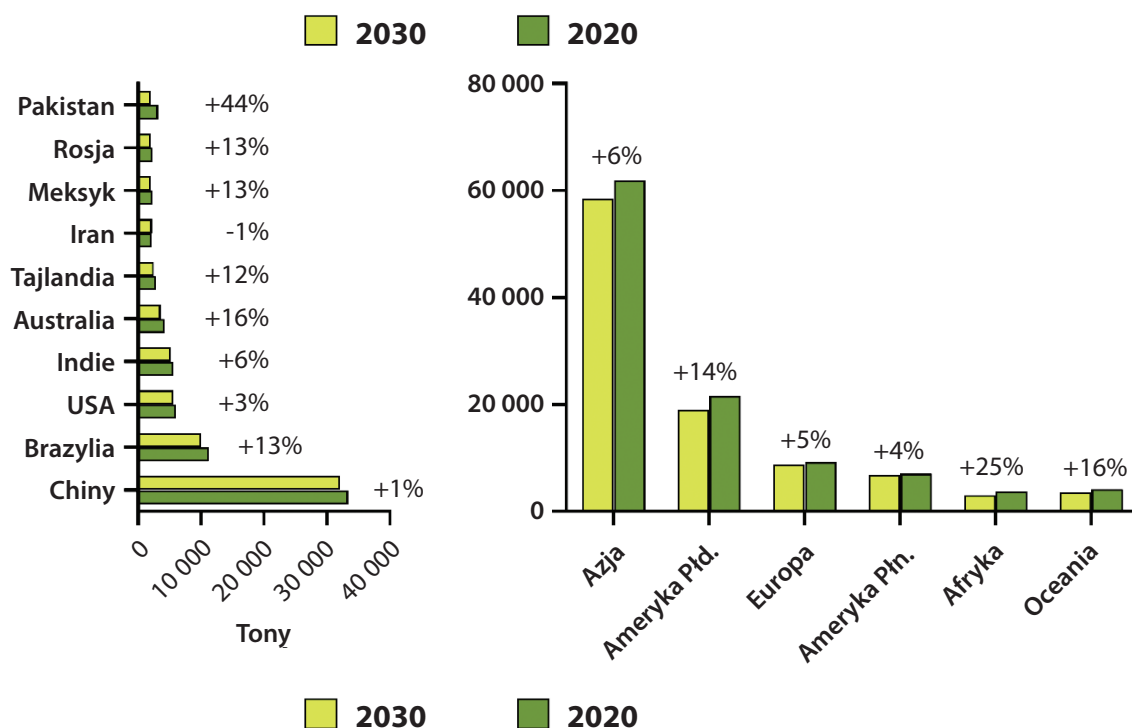
Na przykład podawanie zwierzętom hodowlanym (świniom, bydłu, drobiu) kolistyny, jednego z tzw. antybiotyków ostatniej szansy, klasyfikowanego do grupy Reserve, w celu promocji wzrostu, praktykowane na największą skalę w Chinach, było najprawdopodobniej przyczyną pojawienia się i upowszechnienia mobilnych genów oporności na nią^{34–36}.

Zdecydowanie najczęściej stosowaną u zwierząt hodowlanych klasą antybiotyków są tetracykliny (ponad 30 tys. ton rocznie), następnie penicyliny (ok. 15 tys. ton rocznie), makrolidy (ok. 10 tys. ton rocznie) i sulfonamidy (ok. 10 tys. ton rocznie)³⁷. Największą ilość antybiotyków w hodowli zwierząt wykorzystuje się w Chinach i na kontynencie azjatyckim (z czego 56% stanowi użycie w Chinach) (Rycina 2). Niemniej jednak dane dotyczące rzeczywistego wykorzystania antybiotyków są niepełne - aż 40% krajów nie raportuje ich do Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (WOAH). Szacuje się więc, że weterynaryjne wykorzystywanie antybiotyków w Azji jest o 50% wyższe niż wynika z oficjalnych danych, a w Afryce aż dwukrotnie. Zgodnie z prognozami, do 2030 r. weterynaryjne użycie antybiotyków ma osiągnąć poziom 107,5 tys. ton rocznie, o ponad 7,5 tys. więcej niż w 2020 r. Procentowo największy wzrost nastąpić ma w Pakistanie, Australii, Brazylii, Meksyku, Rosji i Tajlandii. W 2030 r. największe zużycie antybiotyków będzie najprawdopodobniej utrzymywać się wciąż na kontynencie azjatyckim, jednak największe wzrosty prognozuje się dla regionu Afryki, Oceanii i Ameryki Południowej (Rycina 2). Szacuje się też, że do 2030 r. globalne zastosowanie weterynaryjne tetracyklin zwiększy się o 9%, penicylin – o 7%, makrolidów – o 8%, a sulfonamidów – o 5%. Procentowo największy wzrost nastąpi natomiast w klasach cefalosporyn (12%) i polimyksyn (10%)³⁷. Na terenie Europy sprzedaż weterynaryjnych

antybiotyków w 2021 r. wahała się od 2,5 mg/PCU do 296,5 mg PCU (ang. *Population Correction Unit*; skorygowana jednostka zwierzęca). W Polsce wartość ta wyniosła 175,5 mg/PCU, będąc drugą najwyższą spośród 31 krajów branych pod uwagę³⁸.

Nie ulega więc wątpliwości, iż masowe stosowanie antybiotyków w hodowli zwierząt w sposób istotny przyczynia się do antybiotykooporności, która jest zagrożeniem dla zdrowia publicznego^{37,39,40}. W związku z powyższym jakakolwiek strategia zapobiegania problemowi antybiotykooporności nie może ograniczać się tylko i wyłącznie do działań dotyczących stosowania antybiotyków w medycynie człowieka, ale powinna w sposób holistyczny uwzględniać rzeczywistość weterynaryjną w różnych regionach świata.

Rycina 3. Weterynaryjne wykorzystanie antybiotyków w 2020 r. i prognozowany stopień ich użycia w 2030 r. Przygotowano na podstawie 37.



MECHANIZMY ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI

Oporność bakterii na działanie antybiotyków można zasadniczo podzielić na wrodzoną i nabytą. Oporność wrodzona jest naturalną cechą danego szczepu lub gatunku bakterii i polega na jego niewrażliwości na dany antybiotyk z powodu braku specyficznego dla niego punktu uchwytu albo niezdolności przeniknięcia substancji do wnętrza komórki bakteryjnej. Oporność nabyta dotyczy natomiast bakterii początkowo wrażliwych na działanie antybiotyku, u których oporność pojawia się na drodze mutacji bądź zostaje pozyskana od innych bakterii.

Oporność bakterii na działanie antybiotyków jest powszechnie uznawana jako konsekwencja ich nadużywania w medycynie człowieka i zwierząt. Należy jednak podkreślić, iż genetycznie uwarunkowane mechanizmy oporności na antybiotyki naturalnego pochodzenia (np. beta-laktamowe, tetracyklinowe i glikopeptydowe) występowały, choć na zdecydowanie mniejszą skalę, na długo przed rozwojem cywilizacji człowieka – dowodzą tego badania liczącego dziesiątki tysięcy lat bakteryjnego DNA zakonserwowanego w wiecznej zmarzlinie^{41,42}. Niemniej jednak gwałtowny wzrost użycia antybiotyków na świecie, zarówno w medycynie człowieka jak i hodowli zwierząt znacząco przyspieszył upowszechnienie się oporności na te leki wśród bakterii. W warunkach częstego działania stresora, jakim dla bakterii są substancje chemiczne hamujące ich rozwój, pojawianie się oporności podlega silnej, pozytywnej selekcji, gdyż ma istotny wymiar przystosowawczy.

Opisano kilka mechanizmów antybiotykooporności bakteryjnej:

- I. produkcja enzymów inaktywujących działanie antybiotyku,
- II. zwiększenie produkcji enzymu, który jest inaktywowany przez antybiotyk,
- III. wytworzenie większego stężenia metabolitu, będącego antagonistą antybiotyku,
- IV. ograniczenie pobieranie antybiotyku przez komórkę bakteryjną,
- V. aktywne usuwanie antybiotyku z komórki bakteryjnej przy pomocy pomp efluks,
- VI. modyfikacja składników komórkowych będących celem działania antybiotyku,
- VII. wytworzenie alternatywnego szlaku metabolicznego względem hamowanego przez antybiotyk^{43,44}.

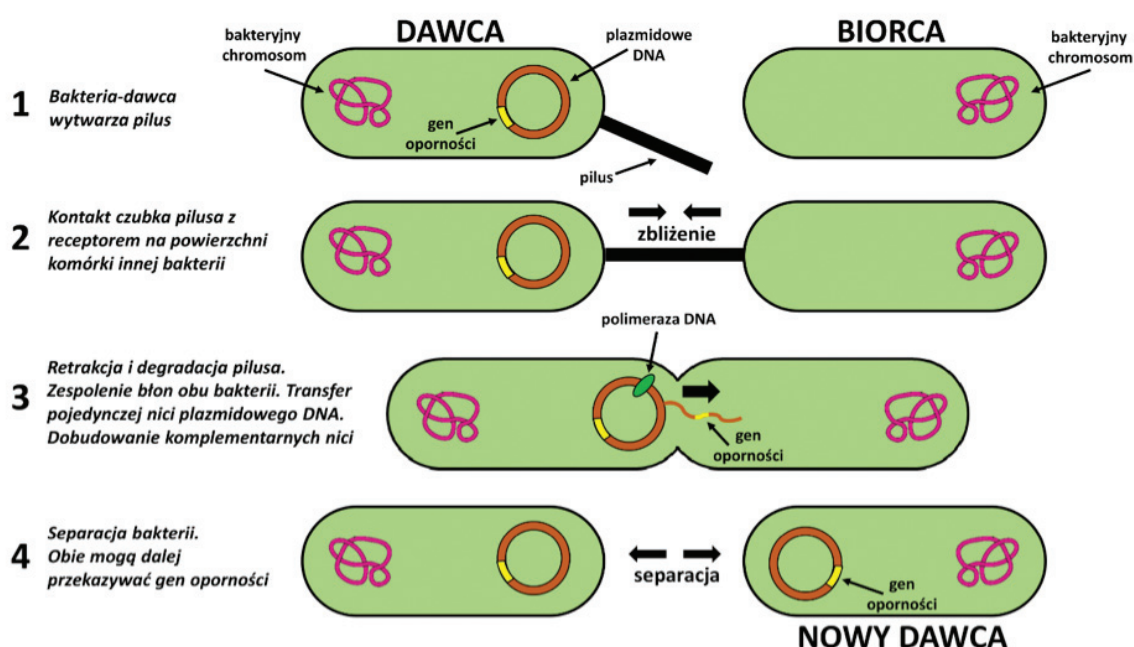
Zgodnie z klasyczną hipotezą okna selekcji mutantów, poziom antybiotyków poniżej minimalnego stężenia hamującego wzrost wrażliwego szczepu (MIC) nie powoduje selekcji opornych mikroorganizmów⁴⁵. Jednak badania wskazują, że odporne mutanty mogą pojawiać się i być pozytywne selekcyjonowane także w stężeniach kilkaset razy niższych niż MIC, a zatem i również w takich, które emitowane są do środowiska naturalnego⁴⁶⁻⁴⁹. Przykładowo, wykazano, iż antybiotykooporne bakterie podlegały selekcji pozytywnej w układzie pokarmowym ptaków w wyniku kontaktu zwierząt z niskimi stężeniami cyprofloksacyny występującymi w środowisku wodnym⁵⁰.

Oporność na antybiotyki jest rezultatem zmienności genetycznej bakterii. Nabywanie cechy oporności może być rezultatem mutacji, modyfikacji funkcji genów w obrębie bakterii lub horyzontalnego (lateralnego) transferu genów (HGT). Ten ostatni proces odgrywa najistotniejszą rolę w szerzeniu się mechanizmów antybiotykooporności. HGT polega na przeniesieniu informacji genetycznej między bakteriami tego samego lub innego gatunku i odbywa się na drodze:

- I. transformacji,
- II. transdukcji
- III. koniugacji⁵¹.

Transformacja jest typem rekombinacji genetycznej polegającej na pobraniu przez kompetentną bakterię fragmentu DNA z martwej, zdegradowanej komórki, a następnie wbudowaniu go we własny genom. Transformacja najczęściej dotyczy szczepów bakterii tego samego lub blisko spokrewnionego gatunku bakterii. Przykładem bakterii naturalnie kompetentnych i zdolnych do transformacji są *Helicobacter pylori*, *Hemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*. Proces transdukcji polega na przenoszeniu fragmentów materiału genetycznego pomiędzy dwoma komórkami bakteryjnymi przez bakteriofagi, wirusy zakażające bakterie. Podczas infekcji mogą one wbudowywać we własny genom odcinki DNA gospodarza i w rezultacie przenosić je do kolejnych komórek bakteryjnych. Transdukcja występuje w przypadku różnych bakterii, m.in. należących do rodzajów *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella* i *Staphylococcus*. Zajście procesów transformacji i transdukcji wymaga szczególnych warunków i okoliczności. W przeciwieństwie do nich, koniugacja zachodzi szybko i w największym stopniu przyczynia się do szerzenia się mechanizmów antybiotykooporności pomiędzy bakteriami. Proces ten polega na bezpośrednim kontakcie dwóch bakterii i przekazaniu genów zorganizowanych w postaci plazmidowego DNA od bakterii-dawcy do bakterii-biorcy (Rycina 4). W jego rezultacie, cechę oporności nabywać mogą również bakterie nigdy nieekspozowane na antybiotyki, a także niepatogenne dla człowieka, stając się zarazem potencjalnym dalszym źródłem tych genów w populacjach i zbiorowiskach bakteryjnych.

Rycina 3. Mechanizm szerzenia się antybiotykooporności na drodze horyzontalnego transferu genów w procesie koniugacji pomiędzy dwoma bakteriami.



ZMIANY ŚRODOWISKOWE A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ

4.1. GLOBALNE OCIEPLENIE A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ

Zdecydowana większość prac naukowych jednoznacznie wskazuje, iż główną przyczyną obserwowanych począwszy od połowy XX w. zmian klimatu, mających charakter globalnego ocieplenia, jest emisja gazów cieplarnianych pochodzących z działalności człowieka (Rycina 5)⁵². Ponad dwie trzecie emisji pochodzi z 10 regionów: Chin, USA, Indii, Unii Europejskiej, Rosji, Japonii, Brazylii, Indonezji, Iranu i Kanady⁵³. Gazy cieplarniane mają zdolność pochłaniania promieniowania w dalekiej podczerwieni, które jest wypromieniowywane z powierzchni Ziemi. W rezultacie działają izolacyjnie, zatrzymując część ciepła w atmosferze, wpływając na wzrost temperatur. Do gazów tych należy m.in. para wodna, dwutlenek węgla (CO_2), metan (CH_4), tlenek azotu i gazy fluorowane. Spośród nich najważniejszym gazem cieplarnianym uwalnianym bezpośrednio z działalności człowieka jest CO_2 , który produkowany jest w dużych ilościach i długo utrzymuje się w atmosferze^{11,54}.

W warunkach naturalnych, emisje CO_2 są równoważone przez procesy absorpcji zachodzące w oceanach i przy udziale organizmów zdolnych do fotosyntezy. Natomiast obecnie obserwowana jest stała, atmosferyczna nadwyżka CO_2 , która jest rezultatem działalności człowieka przede wszystkim związanej ze spalaniem paliw kopalnych. Emisje tego gazu wzrosły z 10,9 mld ton rocznie w latach 60. XX wieku do ok. 36,6 mld ton w 2022 r.⁵⁵. W Polsce zagregowana emisja gazów cieplarnianych, wyrażona w ekwiwalencie CO_2 , w latach 2018-2021 wynosiła średnio 395 mln ton rocznie^{56,57}. W 2021 r. emisje te były czwartymi najwyższymi na terenie Unii Europejskiej (po Niemczech, Francji i Włoszech)⁵⁷. Z kolei pod względem wielkości emisji na mieszkańca, Polska uplasowała się na 7 miejscu z wartością 10,13 ton na mieszkańca⁵⁷.

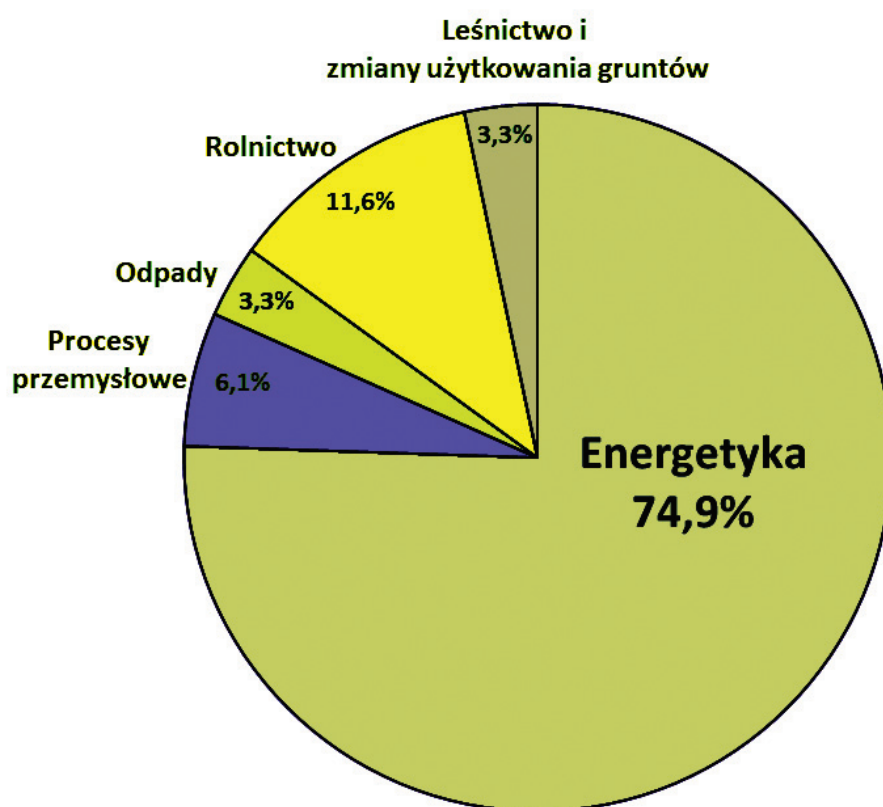
W rezultacie emisji, średnie globalne atmosferyczne stężenie CO_2 rośnie w tempie ok. 2 ppm/rok, osiągając w 2022 r. rekordowy poziom 417 ppm⁵⁸. Warto zauważyć, iż na przestrzeni dziesiątek tysięcy lat stężenie CO_2 w ziemskiej atmosferze oscylowało na skutek procesów naturalnych w zakresie 180-300 ppm i było to wystarczające, by klimat przeobrażał się w sposób gruntowny, przechodząc od zlodowaceń do ciepłych interglacjałów. Oznacza to, że ludzkość nigdy wcześniej nie funkcjonowała w warunkach tak wysokich stężeń CO_2 jak współcześnie. Systematycznie zwiększa się również stężenie atmosferycznego CH_4 , który choć występuje w znacznie niższych stężeniach, odznacza się 28-krotnie większym potencjałem cieplarnianym w porównaniu do CO_2 . Jego koncentracja w atmosferze jest obecnie ponad 2,5 razy większa niż w okresie przedprzemysłowym⁵⁸. W rezultacie obserwowanej kumulacji gazów cieplarnianych w atmosferze rośnie temperatura powierzchni Ziemi - jej średnia wartość wzrosła już o 1,2 °C powyżej wartości z epoki przedprzemysłowej⁵¹.

Globalne ocieplenie klimatu stanowi największe wyzwanie XXI w. z uwagi na poważne konsekwencje gospodarcze i społeczne. Coraz częściej podkreśla się również, iż zjawisko to będzie miało negatywny wpływ także na sferę zdrowia publicznego. Według prognoz Światowej Or-

ganizacji Zdrowia, zmiany klimatu będą w latach 2030-2050 odpowiedzialne za ok. 250 tys. dodatkowych zgonów rocznie z powodu niedożywienia, stresu cieplnego, malarii i przewlekłej biegunki. Do 2030 r. bezpośrednie koszty szkód zdrowotnych wywołane przez ocieplenie klimatu szacowane są w zakresie 2-4 mld USD rocznie ⁵⁹.

W zdecydowanie mniejszym stopniu instytucje zajmujące się ochroną zdrowia podkreślają związek zmian klimatu z problemem antybiotykooporności. Niemniej jednak jest on przedmiotem rosnącej liczby badań i analiz, które wskazują, iż zmiany klimatyczne mogą być istotnym motorem napędowym rozprzestrzeniania się oporności bakterii na antybiotyki. Najważniejsze z mechanizmów stojących za tym zjawiskiem omówiono w kolejnych podrozdziałach.

Rycina 5. Globalne emisje gazów cieplarnianych w 2019 r. w zależności od sektora.
Opracowano na podstawie ⁵³.



4.1.1. WZROST CZĘSTOŚCI INFEKCI BAKTERYJNYCH

Ocieplanie klimatu sprzyja rozprzestrzenianiu się różnych patogenów człowieka, w tym bakterii. Wynika to między innymi z bezpośredniego wpływu podwyższonych temperatur i wilgotności. Jak wykazano, czynniki te wpływają, w sposób niezależny od pory roku, na większą częstość zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi, w szczególności *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*⁶⁰. W innym międzynarodowym badaniu obejmującym 22 miasta wykazano, że ryzyko bakteriemii Gram-ujemnej zwiększa się wraz malejącą szerokością geograficzną, a zatem na obszarach o wyższej średniej temperaturze powietrza⁶¹. Rosnące temperatury i wilgotność sprzyjają również występowaniu salmonellozy w różnych regionach świata⁶²⁻⁶⁴. Ponadto, stres cieplny zwiększa ryzyko kolonizacji zwierząt hodowlanych przez *Salmonella*, w tym drobiu, który jest głównym rezerwuarem tego patogenu⁶⁵. W rezultacie, zmiany klimatu mogą sprzyjać częstszym infekcjom bakteryjnym, w tym wywołanym przez szczepy odznaczające się antybiotykoopornością. Ponadto, zjawisko to może sprzyjać również selekcji cech oporności w populacjach pierwotnie wrażliwych na działanie leków, na skutek wzrostu stosowanych antybiotyków w odpowiedzi na wzrost częstości zakażeń. Niektóre patogeny mogą także wykazywać zwiększoną antybiotykooporność proporcjonalnie do temperatury zewnętrznej, np. oporność *Campylobacter jejuni* na cyprofloksacynę wzrastała wraz ze wzrostem temperatury od 4 do 25°C⁶⁶.

Dobrze opisanym patogenem, zmieniającym się w wyniku zmiany klimatu jest *Candida auris* (wcześniej saprofit roślinny). Migracja ludzi prawdopodobnie doprowadziła do pojawienia się *C. auris* w ośrodkach miejskich, *C. auris* jest obecnie jedynym gatunkiem *Candida* opornym na cztery klasy leków przeciwgrzybiczych, co stwarza większe ryzyko infekcji klinicznych i infekcji przełomowych podczas leczenia przeciwgrzybiczego⁶⁷.

Ocieplenie klimatu wiąże się również ze zjawiskiem migracji klimatycznych. Tylko w 2019 r. ekstremalne zjawiska pogodowe doprowadziły do przesiedlenia niemal 25 milionów ludzi w 140 państwach świata⁶⁸. Problem migracji klimatycznych nasilać będzie niedostatek wody i żywności wywołany suszami. Według prognoz Banku Światowego, do 2050 r. zmiana klimatu może zmusić do migracji 86 mln osób żyjących na obszarze Afryki Subsaharyjskiej, 49 mln w Azji Wschodniej, 40 mln w Azji Południowej, 19 mln w Afryce Północnej, 17 mln w Ameryce Łacińskiej oraz 5 mln w Europie Wschodniej i Azji Środkowej⁶⁹. Sytuacja ta zwiększa zatem ryzyko rozprzestrzeniania się wybranych chorób bakteryjnych, a w szczególności wielolekoopornej gruźlicy typu MDR (ang. *multidrug resistance*) i XDR (ang. *extremely drug-resistant*), która obecnie najczęściej stwierdzana jest na obszarze Azji i Europy Wschodniej⁷⁰.

4.1.2. SPRZYJANIE MOBILNOŚCI GENÓW ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI

Kolejną drogą, poprzez którą globalne ocieplenie może przyczyniać się do narastania zjawiska antybiotykooporności jest stymulujący wpływ na GHT. Jak wykazano, proces koniugacji bakteryjnej, umożliwiający wymianę plazmidowej informacji genetycznej, zachodzi intensywniej w warunkach podwyższonej temperatury. Rosnące temperatury środowiska mają również pobudzający wpływ na tempo wzrostu bakterii⁷¹, który z kolei wiąże się z częściej zachodzącą koniugacją, w tym również tą prowadzącą do rozprzestrzeniania się genów oporności na antybiotyki⁷²⁻⁷⁴. Badania eksperymentalne z udziałem kultur *E. coli* wskazują również, że w podwyższonych temperaturach środowiska (41°C) istotnie szybciej zachodzi może HGT polegający na transformacji. W związku z tym w warunkach ocieplającego się klimatu proces ten może potencjalnie odgrywać większą niż dotychczas rolę w szerzeniu się genetycznie uwarunkowanych mechanizmów oporności na antybiotyki⁷⁵.

Zgodnie z tymi ustaleniami, badanie przeprowadzone w USA wykazało, że częstość występowania szczepów opornych na działanie antybiotyków wśród *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Staphylococcus aureus* zwiększa się wraz z temperaturą. Jej wzrost o 10°C wiązał się odpowiednio z 4%, 2% i 3% wzrostem występowania oporności w obrębie wymienionych bakterii⁷⁶. Z kolei obserwacje przeprowadzone w latach 2000-2016 na terenie Europy wykazały istotnie szybszy przyrost antybiotykoopornych szczepów *E. coli* i *K. pneumoniae* na obszarach o wyższych temperaturach powietrza, także po uwzględnieniu innych czynników promujących oporność, tj. zagęszczenia populacji i poziomu konsumpcji antybiotyków. W krajach, w których średnia minimalna temperatura była wyższa o 10°C, tempo wzrostu oporności *E. coli* na aminoglikozydy było większe o 0,33%/rok, na cefalosporyny trzeciej generacji o 0,55%, a na fluorochinolony o 0,55%. Jeszcze szybsze tempo narastania szczepów opornych zaobserwowano w przypadku *K. pneumoniae* – w cieplejszych krajach tempo pojawiania się oporności na cefalosporyny trzeciej generacji i fluorochinolony było wyższe odpowiednio o 0,9%/rok i 1,2%/rok⁷⁷.

Reasumując, wzrost temperatury wieloczynnikowo wpływa na zwiększanie zjawiska antybiotykooporności. Ułatwia horyzontalny transfer genów (w tym odpowiedzialnych za oporność), zwiększa tempo wzrostu patogenów, ułatwia ich przenoszenie i przekazywanie – zwiększa infekcyjność, w wielu przypadkach nasila oporność na antybiotyki. Biorąc pod uwagę klimatyczne zmiany na całym świecie skutkujące połączeniem powyższych czynników, mogą one znacznie zwiększyć zachorowalność i umieralność na choroby bakteryjne i grzybicze.

4.1.3. SPRZYJANIE USZKODZENIOM INFRASTRUKTURY KANALIZACYJNEJ

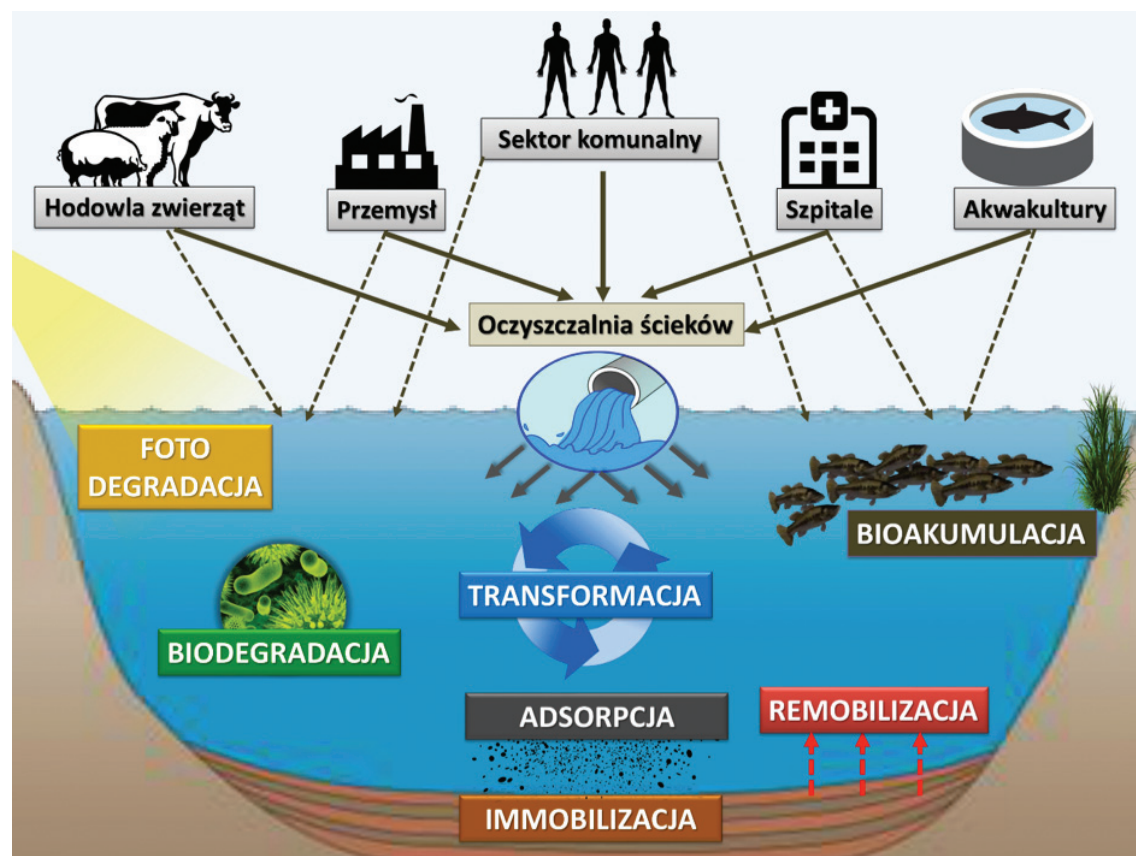
Ocieplanie klimatu prowadzi również do częstszego występowania ekstremalnych zjawisk pogodowych takich jak gwałtowne burze, intensywne opady, podtopienia i powodzie oraz silne huragany⁷⁸. Zwiększają one ryzyko uszkodzenia infrastruktury kanalizacyjnej i przedostawania się do środowiska nieoczyszczonych ścieków. Antybiotyki i bakterie posiadające mobilne geny oporności uwalniane są wraz z ludzkimi i zwierzęcymi odchodami. Z związku z tym ścieki nieoczyszczone stanowią szczególny rezerwuar genów oporności na antybiotyki (Tabela 2) oraz zawierają antybiotyki, których obecność wywiera presję selekcyjną i sprzyja rozprzestrzenianiu się oporności na drodze HGT, nawet w niskich stężeniach (np. 10 µg/L tetracykliny)^{79,80}. Badania przeprowadzone na terenach objętych powodzią wywołaną przez huragany lub inne skrajne zjawiska pogodowe wskazują, że zdarzenia te mają kilkumiesięczny wpływ na wzbogacenie puli genów oporności na tetracykliny, sulfonamidy i antybiotyki beta-laktamowe w glebie, a także sprzyjają rozprzestrzenianiu się oporności na antybiotyki różnych klas w obrębie środowiska wodnego⁸¹⁻⁸³. Ponadto częstsze powodzie i podtopienia mogą sprzyjać rozprzestrzenianiu się infekcji bakteryjnych z powodu przelewania się ścieków komunalnych i pochodzących z hodowli zwierząt, przekładając się tym samym na okresowy wzrost konieczności stosowania antybiotyków. Należy zauważyć, że w szczególności na konsekwencje działania skrajnych warunków pogodowych narażone są obszary o niskim stopniu rozwoju gospodarczego z uwagi na niewystarczająco wzmocnioną infrastrukturę kanalizacyjną bądź jej brak.

Innym powiązaniem narastającej antybiotykooporności i systemów gospodarki wodą i ściekami jest przedostawanie się do ścieków, a w konsekwencji w wielu przypadkach także obecność w oczyszczonych, trafiających do obiegu wodnego, zrzutach oczyszczalni, śladowych ilości antybiotyków (Rycina 6), których wpływ na organizm ludzki jest dokładnie taki, jak opisany powyżej dla śladowej zawartości antybiotyków w pokarmie^{85,86}. Z tego powodów oczyszczalnie ścieków, w szczególności przyszpitalne, powinny być traktowane jako miejsca selekcji patogenów antybiotykoopornych i dalszego ich rozpowszechniania w środowisku. Ponadto wytworzony zostaje środowiskowy obieg antybiotyków, co powoduje skażenie nimi zarówno gleby jak i wód.

Tabela 2. Geny oporności na antybiotyki stwierdzone w ściekach nieoczyszczonych. Geny te są też wykrywane w ściekach oczyszczonych przy pomocy metod konwencjonalnych. Przygotowano na podstawie⁸⁴.

Geny oporności na beta-laktamy	ampR, blaAmpC, blacr, blaCTX-M, blaCTX-M-3, blaCTX-M-9, blaCTX-M-12, blaCTX-M-32, blaFOX, blaOXA, blaOXA-1, blaOXA-10, blaOXA-58, blaPSE-1, blaPSE-4, bl, blaSHV-5, blaSHV-34, blaTEM, blaTEM-1, blaTEM-47, blaVEB-1, bl, blaVIM-1, blaVIM-2, blaVIM-11, mecA
Geny oporności na makrolidy	ereA, ereA2, ereB, ermB, ermF, macB, mef, mefA, mefE, mph(A)
Geny oporności na chinolony	gyrA, parC, qnrC, qnrD, qnrS, qnrS1
Geny oporności na sulfonamid i trimetoprim	dfrA20, dfrA3, dhfr1, dhfrV, dhfrVII, dhfrVIII, dhfrXII, dhfrXV, sull, sullI, sullII, sullIII
Geny oporności na tetracykliny	tetA, tetA(C), tetA(M), tetA(Q), tetA(33), tetB, tetB(P), tetC, tetE, tetG, tetO, tetQ, tetW, tetX, tetZ, tet30, tet32
Geny pomp efflux umożliwiających usunięcie wielu antybiotyków poza komórkę	mdtF, mdtG, mdtH, mdtN, mexB, mexD, mexF, qacED1-01

Rycina 6. Drogi przedostawania się antybiotyków do oczyszczalni ścieków i w konsekwencji o środowiska⁸⁶.



4.1.4. NARASTANIE PROBLEMU DOSTĘPU DO BEZPIECZNEJ WODY

Zasoby wody słodkiej są krytyczne dla funkcjonowania ludzkości. Jednocześnie są obecnie najbardziej zagrożone w jej historii. Badania naukowe wskazują, iż antropopresja przyspiesza zmiany klimatu i tym samym degradację i zanikanie ekosystemów wodnych, pogarszając jakość świadczonych przez nie usług, także w zakresie dostępu do wody pitnej⁸⁷. Zarazem raport UNICEF wskazuje, iż w 2022 r. ok. 2,2 mld ludzi na świecie nie miało dostępu do technologicznie bezpiecznej wody⁸⁸. Z jednej strony brak odpowiedniego zabezpieczenia sanitarnego wody jest drogą rozprzestrzeniania się patogenów bakteryjnych i może w rezultacie sprzyjać konsumpcji antybiotyków, a z drugiej może przekładać się na szerzeniu się genów oporności w środowisku i w rezultacie, w populacji ludzkiej^{89,90}. Ocieplenie klimatu może ten problem magnifikować, gdyż według prognoz do 2050 r. co najmniej jedna czwarta ludzkości będzie mieszkać na obszarze dotkniętym niedostatkami wody, a dwie trzecie (czyli niemal 5 mld osób) doświadczać będzie przynajmniej jednego miesiąca w roku o niewystarczającej dostępności wody^{88,91}.

Z szóstego raportu Międzyrządowy Zespół ds. Zmian Klimatu (IPCC) wynika również, iż przy obecnym trendzie emisji gazów cieplarnianych: liczba Polaków umierających z powodu upałów zwiększy się trzykrotnie do 2050 r., a do 2100 r. 15 mln Polaków może doświadczać niedoboru wody¹².

4.2. UTRATA BIORÓŻNORODNOŚCI A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ

Termin różnorodności biologicznej (bioróżnorodności) wszedł do powszechnego użycia począwszy od 1992 r., gdy podczas Szczytu Ziemi ONZ w Rio de Janeiro przyjęto jego spójną definicję. Zgodnie z nią, różnorodność biologiczna to zróżnicowanie wszystkich żywych organizmów pochodzących między innymi z ekosystemów lądowych, morskich i innych wodnych ekosystemów oraz zespołów ekologicznych, których są one częścią⁹². Do antropogenicznych czynników sprzyjających utracie bioróżnorodności, które niejednokrotnie pozostają ze sobą w kompleksowych relacjach, należą m.in. emisje zanieczyszczenie powietrza, wody i gleb, polowania i hodowla zwierząt, wylesianie, introdukcja gatunków inwazyjnych oraz ocieplenie klimatu⁹³⁻⁹⁵. Różnorodność biologiczną można rozpatrywać na różnych poziomach organizacji życia biologicznego, w tym w kontekście zbiorowisk tworzonych przez różne mikroorganizmy.

Różnorodność biologiczna odgrywa rolę w kontekście zdrowia publicznego, działając jako istotny bufor ograniczający transmisję ludzkich patogenów⁹⁶. Potencjalny wpływ bioróżnorodności na zmniejszanie rozprzestrzeniania się w środowisku zjawiska antybiotykooporności wśród bakterii jest obecnie przedmiotem badań, w tym terenowych. Wstępne dane wskazują, iż różnorodność mikrobiologiczna stanowi naturalną barierę spowalniającą rozprzestrzenianie się oporności. Na skutek wzrostu globalnego zużycia antybiotyków i poprzez mechanizmy HGT, naturalne zbiorowiska mikroorganizmów są narażone na zewnętrzne inwazje bakterii opornych i pojawianie się genów warunkujących tę cechę. Oznacza to jednak, że antybiotykooporne bakterie pojawiając się w nowym zbiorowisku mikroorganizmów muszą przełamać jego biotyczną barierę odporności. Opiera się ona m.in. na wykształconych zależnościach pomiędzy organizmami tworzącymi zbiorowisko, występowaniu organizmów, które mogą skutecznie kontrolować rozwój bakterii opornych na antybiotyki oraz puli substancji odżywczych i efektywności ich wykorzystywania przez mikroorganizmy tworzące zbiorowisko. Jeżeli różnorodność zbiorowisk jest niska, inwazje bakterii antybiotykoopornych i proces rozprzestrzeniania się genów oporności wśród autochtonicznych mikroorganizmów powinien zachodzić szybciej w przeciwieństwie do środowisk o wysokiej bioróżnorodności mikrobiologicznej. Potwierdzają to wstępnie europejskie badania 172 próbek pobranych ze środowisk o kontrastującej różnorodności biologicznej, które wykazały, iż obecność genów oporności na antybiotyki w glebach jest odwrotnie proporcjonalnie skorelowana z poziomem zróżnicowania mikroorganizmów⁹⁷.

Należy jednak zaznaczyć, że przy obecnej konsumpcji antybiotyków oraz emisji tych leków i genów oporności do środowiska, wysoka różnorodność mikrobiologiczna może nie być wystarczającą barierą dla całkowitego zahamowania rozprzestrzeniania się antybiotykooporności. Potwierdza to występowanie genów oporności również w ekosystemach odznaczających się wysoką różnorodnością biologiczną, np. w osadach lasów namorzynowych, w których głównym rezerwuarem oporności były bakterie nieistotne klinicznie, należące do takich rodzajów jak *Chthoniobacter*, *Flavisolibacter*, *Formivibrio*, *Kaistia*, *Moryella* i *Perlucidibaca* i *Zhouia*⁹⁸.

W związku z powyższym, różnorodność zbiorowisk mikroorganizmów należy postrzegać jedynie jako ważny mechanizm spowalniający szerzenie się oporności na antybiotyki, a jej ochronę i wspieranie jako jeden z integralnych elementów działań na rzecz przeciwdziałania szerzeniu się antybiotykooporności. Do głównych czynników, które wpływają na niekorzystnie na bioróżnorodność mikrobiologiczną należy ocieplenie klimatu, zmiany użytkowania gruntów, przekształcenia i zubożenie gleb, antropogeniczna eutrofizacja wód i emisja zanieczyszczeń chemicznych do środowiska⁹⁹⁻¹⁰².

4.3. ZANIECZYSZCZENIA A ANTYBIOTYKOOPRNOŚĆ

4.3.1. MIKROPLASTIK

Coraz więcej dowodów naukowych przemawia za istnieniem relacji pomiędzy zanieczyszczeniem mikroplastikiem a antybiotykoopornością. Mikroplastik stanowi niejednorodną mieszaninę stałych cząstek tworzyw sztucznych (głównie polipropylenu, polietylenu i polistyrenu) o średnicy w zakresie od 100 nm do 5 mm. Szczegółowo: mikroplastik definiuje się jako antropogeniczne cząstki tworzyw sztucznych o rozmiarach od 0,1 µm do 1 mm (mały rozmiar) do 1–5 mm (średni rozmiar). Cząsteczki o wielkości od 0,001 do 0,1 µm określane są jako nanoplastik¹⁰³. Może mieć on charakter pierwotny, gdy stanowią go celowo wyprodukowane cząstki oraz wtórny, gdy jego źródłem są rozpadające się tworzywa sztuczne o większych rozmiarach^{104,105}. Obecność mikroplastiku w środowisku wynika wprost z powszechnego stosowania tworzyw sztucznych. Globalna skala ich produkcji zwiększyła się niemal 230-razy na przestrzeni ostatnich 70 lat, osiągając poziom 460 mln ton w 2019 r. Począwszy od lat 50. XX w. ludzkość wyprodukowała ponad 9,5 mld ton plastiku¹⁰⁶. Jednocześnie, zaledwie 9% wyprodukowanych tworzyw sztucznych jest faktycznie poddawana procesowi recyklingu¹⁰⁷. W 2020 r. na mieszkańca Unii Europejskiej przypadało średnio 34,6 kg odpadów opakowaniowych z tworzyw sztucznych, zwiększając się o 23% w stosunku do 2010 r. Dane Eurostatu wskazują, iż przeciętny stopień recyklingu w 2020 r. wyniósł 38%, natomiast w Polsce – 32%¹⁰⁸.

Szkodliwość mikroplastiku polega nie tylko na jego zdolności do przenikania do środowiska wodnego i lądowego, zanieczyszczania powietrza atmosferycznego, włączania się w łańcuchy troficzne, ale również na byciu nośnikiem i źródłem uwalniania substancji chemicznych związanych z przemysłem tworzyw sztucznych, np. bisfenolu A i ftalanów^{105,109}. Jak oszacowano, człowiek może konsumować wraz produktami żywnościowymi od 39 do 50 tys. cząsteczek mikroplastiku rocznie¹¹⁰.

Zanieczyszczenie środowiska mikroplastikiem może promować szerzenie się antybiotykooporności, gdyż jego cząstki charakteryzuje hydrofobowa powierzchnia, która sprzyja tworzeniu się biofilmu bakteryjnego, w skład którego mogą wchodzić patogeny człowieka^{111,112}. Ponadto cząstki mikroplastiku wykazują zdolność do adsorbowania na swojej powierzchni antybiotyków różnych klas¹¹³. Znajduje to potwierdzenie w badaniach, zgodnie z którymi masa mikroplastiku obecna w odciekach z wysypisk, a także wodzie pochodzącej z różnych środowisk, może być wzbogacona zarówno w antybiotyki, jak i bakterie odznaczające się genetycznymi uwarunkowaniami oporności na antybiotyki różnych klas^{114–117}. Obecność genów oporności stwierdzono na powierzchni mikroplastiku pozyskanego zarówno z ekosystemów wody słodkiej i słonej, odciekach z wysypisk i składowisk, a także z gleby uprawnej^{116,118}. W tym ostatnim przypadku stwierdzano od 34 do 43 różnych genów oporności¹¹⁸. Z kolei w próbkach plastiku pobranego z wód Oceanu Spokojnego wykryto 64 podtypy genów warunkujące łącznie oporność na 13 różnych klas antybiotyków¹¹⁹. Ponadto w obecności mikroplastiku w środowisku istotnie wydajniej zachodzi proces rozprzestrzeniania się genów oporności na antybiotyki odbywający się na drodze bakteryjnej koniugacji, co najprawdopodobniej wiąże się faktem, iż mikroplastik stwarza bakteriom dogodne warunki do tworzenia biofilmu^{120–122}.

Wszystkie powyższe obserwacje wskazują, iż mikroplastik stanowi niszę dla wzrostu bakterii, może tworzyć dogodne warunki do selekcji cech oporności pod wpływem presji stwarzanej przez zaabsorbowane antybiotyki, sprzyja rozprzestrzenianiu się cech oporności między bakteriami na drodze HGT i służy jako wektor przenoszenia antybiotykoopornych bakterii, a tym samym genów oporności, na dużą odległość, a także potencjalnie w obrębie łańcucha troficznego.

4.3.2. EMISJA PESTYCYDÓW I ZWIĄZKÓW METALI A ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ

Bakterie wykazują dużą zmienność i możliwość adaptacji do różnych stresorów środowiskowych, także tych związanych z antropopresją. W kontekście związków chemicznych, mogących negatywnie wpływać na wzrost bakterii, zdolność ta nie jest ograniczona wyłącznie do antybiotyków. Jak wynika z badań, stosowane w rolnictwie środki ochrony roślin oraz emitowane z działalności przemysłowej związki toksycznych metali, mogą prowadzić do selekcji cech oporności na nie wśród naturalnie występujących bakterii.

Mechanizmy oporności na pestycydy lub toksyczne metale, opierające się np. o enzymy uczestniczące w degradacji organicznych pestycydów lub pompy efluks pozwalające na usuwanie szkodliwych związków z komórki bakteryjnej, mogą zarazem odgrywać rolę w znoszeniu wrażliwości na wybrane klasy antybiotyków. Przykładowo wykazano, iż ekspozycja *Salmonella enterica* na herbicyd dikamba lub kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy (2,4-D) prowadziła do zwiększenia tolerancji bakterii na ampicylinę, chloramfenikol, cyprofloksacynę i tetracyklinę. W przypadku *E. coli*, obecność wymienionych pestycydów prowadziła do oporności na chloramfenikol, cyprofloksacynę i tetracyklinę. Narażenie na glifosat wiązało się ze wzrostem tolerancji na cyprofloksacynę i kanamycynę u obu gatunków bakterii¹²³. Z kolei *Pseudomonas aeruginosa*, eksponowany na atrazynę i diuron charakteryzował się zmniejszoną wrażliwością na aztreonam, całkowicie syntetyczny antybiotyk monobaktamowy¹²⁴.

Rozpowszechnienie mechanizmów oporności bakterii na toksyczne działanie związków wybranych metali mogą jednocześnie zmniejszać ich wrażliwość na wybrane klasy antybiotyków (Tabela 3). Chociaż genetyczne uwarunkowania oporności na metale istniały wśród bakterii przed masowym stosowaniem antybiotyków w medycynie człowieka i hodowli zwierząt¹²⁵, zwiększona antropogeniczna emisja i depozycja związków tych pierwiastków mogła przyczynić do upowszechnienia oporności na nie, a co za tym idzie wspierać rozprzestrzenianie się antybiotykooporności¹²⁶. Istnieje szereg badań wykazujących, iż oporność na metale może być skorelowana z antybiotykoopornością wśród klinicznie istotnych szczepów bakterii, np. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella Typhi*, *Salmonella Typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* i *Pseudomonas aeruginosa*¹²⁶.

Ponadto narażenie na pestycydy i toksyczne metale może szybciej promować oporność bakterii na antybiotyki, jeżeli występują one jednocześnie w środowisku, co wykazano m.in. na przykładzie kultur *E. coli* narażonych zarówno na związki miedzi i tetracykliny¹²⁷. Stwierdzono również, iż pestycydy mogą promować HGT na drodze bakteryjnej koniugacji na skutek zwiększania przepuszczalności błon komórkowych i zwiększania udziału mobilnych elementów genów bakteryjnych, w rezultacie sprzyjając upowszechnianiu się genów oporności na antybiotyki w populacjach pierwotnie wrażliwych mikroorganizmów¹²⁸. Podobny mechanizm promocji bakteryjnej koniugacji, także w kontekście rozprzestrzeniania mobilnych genów oporności na antybiotyki, zaobserwowano w przypadku ekspozycji mikroorganizmów na związki toksycznych metali¹²⁹⁻¹³³.

Opisane powyżej efekty mogą odgrywać istotną rolę w szerzeniu się antybiotykooporności w środowisku, jeżeli weźmie się pod uwagę, iż tylko w 2020 r. globalne zużycie pestycydów w rolnictwie wyniosło 2,7 mln ton składników aktywnych przy średniej aplikacji 1,8 kg na ha użytków rolnych¹³⁴, a działalność człowieka każdego roku przyczynia się do emisji metali toksycznych, takich jak rtęć, kadm czy ołów, które mogą długotrwale pozostawać w glebie i wodzie i akumulować się w organizmach żywych¹³⁵. W Polsce na przestrzeni lat odnotowano spadek emisji różnych metali, niemniej jednak w latach 2018-2020 średnioroczna emisja kadmu wyniosła 9,3 ton (głównie z procesów spalania i procesów przemysłowych), ołowiu - 275,7 ton (głównie z procesów przemysłowych), a rtęci 8,0 ton (przede wszystkim z procesów spalania paliw w przemyśle energetycznym). Ponadto w tym samym okresie w Polsce wyemitowano rocznie przeciętnie 36,3 ton chromu (głównie z sektora spalania paliw w przemyśle energetycznym),

441,4 ton cynku (głównie z procesów spalania), 202,6 ton miedzi (dominującym źródłem był transport) i 77,6 ton niklu (przede wszystkim z wytwarzania energii, w tym procesów spalania paliw w sektorze produkcji i transformacji energii)⁵⁶. Zarazem w 2021 r. sprzedano w Polsce niemal 27 tys. ton pestycydów (o 9,5% więcej niż w 2020 r. i o 21% więcej niż w 2013 r.), co stanowiło ok. 7,5% rocznej sprzedaży środków ochrony roślin na terenie Unii Europejskiej (łącznie wyniosła ona 355 175 ton)¹³⁶.

Tabela 3. Przykłady krzyżowej oporności na metale z opornością na antybiotyki poprzez wspólne mechanizmy. Opracowano na podstawie¹²⁶.

Gatunek bakterii	Metale	Antybiotyki	Mechanizm
<i>Bacillus subtilis</i>	Co	tetracyklina	Pompy efluks
<i>Burkholderia cepacia</i>	Cd, Zn	beta-laktamy, kanamcyyna, erytromycyna, nowobiocyna, oflaksyna	Wielolekowy system efluks DsbA–DsbB
<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cd, Cr, Cu, Hg, Ni, Pb	aminoglikozydy, amfenikole, cefalosporyna, chinolony, penicylina, tetracyklina, trimetoprim/sulfametoksazol	Białka błonowe zewnętrzne
<i>E. coli</i>	Ag	wybrane cefalosporyny	Białka błonowe zewnętrzne, pompy efluks
<i>Listeria monocytogenes</i>	Zn, Co, Cd	erytromycyna, josamycyna, klindamycyna	Pompy efluks
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	V	beta-laktamy, chloramfenikol, fluorochinolony, tikarcylina/ kwas klawulanowy, tetracykliny	Pompy efluks MexGHI–OpmD i RND
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Cr, Cu, Hg, Ni	tetracykliny, penicylina, chloramfenikol, cefotaksym	Wielolekowe pompy efluks
<i>Salmonella enterica</i> serowar <i>Typhimurium</i>	Cu, Zn	beta-laktamy, deoksycholan, nowobiocyna	Wielolekowe pompy efluks AcrD i MdtABC
<i>Salmonella Typhi</i>	Cd, Cr, Cu, Hg, Ni	ampicylina, ceftyzoksym, chloramfenikol, cyprofloksacyna	Wielolekowe pompy efluks

PODSUMOWANIE I REKOMENDACJE

Jakość środowiska pozostaje w bezpośrednim związku z jakością zdrowia ludzkiego. Zmiana klimatu, emisja zanieczyszczeń rolniczych, przemysłowych, farmaceutycznych i mikroplastiku, a także utrata bioróżnorodności biologicznej mogą sprzyjać dalszemu szerzeniu się oporności na antybiotyki (Tabela 4), która już dziś stanowi jedno z największych wyzwań dla zdrowia publicznego. Podkreśla to konieczność podejmowania pilnych działań w ramach koncepcji „One Health”, która postrzega zdrowie ludzi, zwierząt i środowiska przyrodniczego jako elementy jednego, współzależnego systemu.

W związku należy podjąć pilne działania prewencyjno-adaptacyjne, w szczególności polegające na:

1. Pilnym ograniczaniu dalszego wzrostu temperatury powierzchni Ziemi poprzez transformację energetyczną polegającą na odchodzeniu od spalania paliw kopalnych oraz transformację systemu produkcji żywności w model zrównoważony.
2. Lepszej ochronie zasobów wodnych, zarówno pod względem jakościowym i ilościowym, jako krytycznych z punktu widzenia zdrowia publicznego.
3. Przeciwdziałaniu zjawiskom prowadzącym do utraty różnorodności mikrobiologicznej w środowisku naturalnym z uwagi na rolę jaką odgrywa w spowalnia szerzenia się zjawiska antybiotykooporności.
4. Zwiększeniu kontroli obrotu pestycydów i promowaniu rozwiązań ograniczających ich stosowanie w rolnictwie i ogrodnictwie oraz ograniczaniu emisji innych związków chemicznych, których obecność w środowisku może pośrednio promować mechanizmy oporności na antybiotyki.
5. Ograniczaniu wykorzystania tworzyw sztucznych, zastępowanie ich biodegradowalnymi alternatywami i usprawnienie gospodarki odpadowej, w szczególności w zakresie recyklingu, w celu ograniczenia przedostawania się plastiku do środowiska.
6. Doskonaleniu metod oczyszczania ścieków w celu zwiększenia wydajności usuwania z nich antybiotyków i zmniejszenia dalszego przedostawania się ich do środowiska.
7. Ograniczaniu stosowania antybiotyków w przemyśle hodowli zwierząt i medycynie człowieka jedynie do sytuacji klinicznie uzasadnionych.
8. Rozwijaniu infrastruktury kanalizacyjnej na obszarach, na których jest ona niedostępna bądź niedostatecznie rozwinięta.
9. Wzmacnianiu istniejącej infrastruktury kanalizacyjnej w celu zabezpieczenia jej przed uszkodzeniami w trakcie ekstremalnych zjawisk pogodowych.
10. Poszukiwaniu alternatywnych do antybiotykoterapii form zwalczania infekcji bakteryjnych i przeciwdziałaniu zakażeniom bakteryjnych poprzez poprawę warunków sanitarno-higienicznych i dostępu do usług medycznych, a także rozwój profilaktyki opartej o szczepienia.

Tabela 4. Podsumowanie najważniejszych związków pomiędzy zmianami środowiskowymi a opornością na antybiotyki.

Zmiana w środowisku	Konsekwencja
Ocieplenie klimatu	<p>Częstsze infekcje bakteryjne i konsekwentny wzrost użycia antybiotyków</p> <p>Sprzyjanie horyzontalnemu transferowi genów na drodze bakteryjnej koniugacji.</p> <p>Sprzyjanie ekstremalnym zjawiskom pogodowym, które uszkadzając infrastrukturę kanalizacyjną powodują przedostawanie się do środowiska nieoczyszczonych ścieków, rezerwuaru genów antybiotykooporności.</p> <p>Rosnący problem dostępu do bezpiecznej wody. Obecnie na świecie z wody zanieczyszczonej ściekami korzysta już 2 mld ludzi. Sprzyja to rozprzestrzenianiu się patogenów lekoopornych.</p>
Utrata różnorodności biologicznej	<p>Zmiana użytkowania gruntów, wylesianie i chemizacja środowiska zmniejszają różnorodność mikrobiologiczną stanowiącą naturalną barierę spowalniającą rozprzestrzenianie się oporności na antybiotyki.</p>
Emisja zanieczyszczeń do środowiska	<p>Toksyczne związki metali i pestycydy mogą prowadzić do selekcji bakteryjnych mechanizmów tolerancji, które jednocześnie mogą zwiększać oporność na antybiotyki.</p> <p>Mikroplastik tworzy dogodne warunki promocji i rozprzestrzeniania się antybiotykooporności, a także przenoszenia na dużą odległość bakterii opornych na antybiotyki.</p>



LITERATURA

1. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655.
2. WHO. World malaria report 2020. Published November 30, 2020. Accessed July 21, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>
3. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3). doi:10.1128/CMR.00181-19
4. Gygli SM, Borrell S, Trauner A, Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):354-373.
5. Sholeh M, Krutova M, Forouzes M, et al. Antimicrobial resistance in *Clostridioides (Clostridium) difficile* derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1). doi:10.1186/s13756-020-00815-5
6. Binsker U, Käsbohrer A, Hammerl JA. Global colistin use: a review of the emergence of resistant Enterobacterales and the impact on their genetic basis. *FEMS Microbiol Rev*. 2022;46(1):fuab049.
7. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Government of the United Kingdom. Published online May 19, 2016. Accessed March 3, 2023. <https://apo.org.au/node/63983>
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
9. Antimicrobial resistance and the United Nations sustainable development cooperation framework: guidance for United Nations country teams. Published October 26, 2021. Accessed July 21, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240036024>
10. Jonas, Olga B, Irwin, et al. Drug-resistant infections : a threat to our economic future (Vol. 2) : final report. World Bank. Published 2017. Accessed July 21, 2023. <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>
11. Kardaś A, Malinowski S, Popkiewicz M. *Nauka o klimacie. Nieoczywiste*; 2021.
12. IPCC Sixth Assessment Report. Climate change 2022: Impacts, adaptation and vulnerability. IPCC. Published 2023. Accessed July 21, 2023. <https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/>
13. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *British journal of experimental pathology*. 1929;10(3):226.
14. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019;51:72-80.
15. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463-E3470.
16. Klein EY, Milkowska-Shibata M, Tseng KK, et al. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000–15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):107-115.
17. In the face of slow progress, WHO offers a new tool and sets a target to accelerate action against antimicrobial resistance. Accessed July 23, 2023. <https://www.who.int/news/item/18-06-2019-in-the-face-of-slow-progress-who-offers-a-new-tool-and-sets-a-target-to-accelerate-action-against-antimicrobial-resistance>

18. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Published December 9, 2022. Accessed July 24, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>
19. WHO report on surveillance of antibiotic consumption. Published July 22, 2019. Accessed July 23, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>
20. AMC. Accessed July 31, 2023. https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/AMC2_Dashboard/AMC2_Dashboard.html
21. Nandi A, Pecetta S, Bloom DE. Global antibiotic use during the COVID-19 pandemic: analysis of pharmaceutical sales data from 71 countries, 2020–2022. *EClinicalMedicine*. 2023;57(101848):101848.
22. Fukushige M, Ngo NH, Lukmanto D, Fukuda S, Ohneda O. Effect of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption: A systematic review comparing 2019 and 2020 data. *Front Public Health*. 2022;10. doi:10.3389/fpubh.2022.946077
23. Malik SS, Mundra S. Increasing consumption of antibiotics during the COVID-19 pandemic: Implications for patient health and emerging anti-microbial resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022;12(1):45.
24. Shallcross LJ, Davies DSC. Antibiotic overuse: a key driver of antimicrobial resistance. *Br J Gen Pract*. 2014;64(629):604-605.
25. Ryu S, Kim S, Kim BI, Klein EY, Yoon YK, Chun BC. Temporal relationship between antibiotic use and respiratory virus activities in the Republic of Korea: a time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1). doi:10.1186/s13756-018-0347-8
26. van Houten CB, Naaktgeboren C, Buiteman BJM, et al. Antibiotic overuse in children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(11):1077-1081.
27. Sachdev C, Anjankar A, Agrawal J. Self-medication with antibiotics: An element increasing resistance. *Cureus*. 2022;14(10):e30844.
28. Van Boeckel TP, Glennon EE, Chen D, et al. Reducing antimicrobial use in food animals. *Science*. 2017;357(6358):1350-1352.
29. OECD, Food and Agriculture Organization of the United Nations. *OECD-FAO Agricultural Outlook 2021-2030*. OECD; 2021.
30. Our World in Data. Yearly number of animals slaughtered for meat. Our World in Data. Published 2023. Accessed June 27, 2023. <https://ourworldindata.org/grapher/animals-slaughtered-for-meat>
31. Sneeringer S, MacDonald J, Key N. Economics of Antibiotic Use in U.s. Livestock Production. Create-space Independent Publishing Platform; 2016.
32. Center for Veterinary Medicine. From an idea to the marketplace: The journey of an animal drug through the approval process. U.S. Food and Drug Administration. Published May 25, 2022. Accessed July 31, 2023. <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesforYou/AnimalHealthLiteracy/ucm219207.htm>
33. Dibner JJ, Richards JD. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poult Sci*. 2005;84(4):634-643.
34. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161-168.
35. Valiakos G, Kapna I. Colistin resistant mcr genes prevalence in livestock animals (swine, bovine, poultry) from a multinational perspective. A systematic review. *Vet Sci*. 2021;8(11):265.
36. Umair M, Hassan B, Farzana R, et al. International manufacturing and trade in colistin, its implications in colistin resistance and One Health global policies: a microbiological, economic, and anthropological study. *Lancet Microbe*. 2023;4(4):e264-e276.
37. Mulchandani R, Wang Y, Gilbert M, Van Boeckel TP. Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(2):e0001305.
38. ESVAC. Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 31 European Countries in 2021.; 2022.
39. Wardyn SE, Forshey BM, Farina SA, et al. Swine farming is a risk factor for infection with and high prevalence of carriage of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):59-66.
40. Liu CM, Stegger M, Aziz M, et al. *Escherichia coli* ST131- H 22 as a Foodborne Uropathogen. *MBio*. 2018;9(4). doi:10.1128/mbio.00470-18

41. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477(7365):457-461.
42. Perry J, Waglechner N, Wright G. The prehistory of antibiotic resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(6). doi:10.1101/cshperspect.a025197
43. Sefton AM. Mechanisms of antimicrobial resistance. *Drugs*. 2002;62(4):557-566.
44. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018;4(3):482-501.
45. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):681-688.
46. Gullberg E, Cao S, Berg OG, et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog*. 2011;7(7):e1002158.
47. Gullberg E, Albrecht LM, Karlsson C, Sandegren L, Andersson DI. Selection of a multidrug resistance Plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *MBio*. 2014;5(5). doi:10.1128/mbio.01918-14
48. Wistrand-Yuen E, Knopp M, Hjort K, Koskiniemi S, Berg OG, Andersson DI. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat Commun*. 2018;9(1). doi:10.1038/s41467-018-04059-1
49. Sandegren L. Low sub-minimal inhibitory concentrations of antibiotics generate new types of resistance. *Sustain Chem Pharm*. 2019;11:46-48.
50. Atterby C, Nykvist M, Lustig U, Andersson DI, Järhult JD, Sandegren L. Selection of resistant bacteria in mallards exposed to subinhibitory concentrations of ciprofloxacin in their water environment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(3):AAC.01858-20.
51. von Wintersdorff CJH, Penders J, van Niekerk JM, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol*. 2016;7. doi:10.3389/fmicb.2016.00173
52. Lynas M, Houlton BZ, Perry S. Greater than 99% consensus on human caused climate change in the peer-reviewed scientific literature. *Environ Res Lett*. 2021;16(11):114005.
53. Watch C. World Greenhouse Gas Emissions in 2019 by Sector, End Use and Gases. Published 2023. Accessed July 24, 2023. <https://www.climatewatchdata.org/key-visualizations?visualization=4>
54. Timma L, Dace E, Trydeman Knudsen M. Temporal aspects in emission accounting—case study of agriculture sector. *Energies*. 2020;13(4):800.
55. Global Carbon Project (GCP). Accessed July 26, 2023. <https://www.globalcarbonproject.org/>
56. GUS. Główny Urząd Statystyczny. Accessed July 26, 2023. <https://stat.gov.pl/>
57. EEA greenhouse gases — data viewer. European Environment Agency. Published April 13, 2021. Accessed July 26, 2023. <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/data-viewers/greenhouse-gases-viewer>
58. National Oceanic and Atmospheric Administration. Greenhouse gases continued to increase rapidly in 2022. Published 2023. Accessed July 20, 2023. <https://www.noaa.gov/news-release/greenhouse-gases-continued-to-increase-rapidly-in-2022>
59. WHO. Climate change. Accessed July 20, 2023. <https://www.who.int/health-topics/climate-change>
60. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One*. 2011;6(9):e25298.
61. Fisman D, Patrozou E, Carmeli Y, et al. Geographical variability in the likelihood of bloodstream infections due to gram-negative bacteria: correlation with proximity to the equator and health care expenditure. *PLoS One*. 2014;9(12):e114548.
62. Akil L, Ahmad HA, Reddy RS. Effects of climate change on Salmonella infections. *Foodborne Pathog Dis*. 2014;11(12):974-980.
63. Aik J, Heywood AE, Newall AT, Ng LC, Kirk MD, Turner R. Climate variability and salmonellosis in Singapore - A time series analysis. *Sci Total Environ*. 2018;639:1261-1267.
64. Davis BPF, Amin J, Graham PL, Beggs PJ. Climate variability and change are drivers of salmonellosis in Australia: 1991 to 2019. *Sci Total Environ*. 2022;843(156980):156980.
65. Farag MR, Alagawany M. Physiological alterations of poultry to the high environmental temperature. *J Therm Biol*. 2018;76:101-106.

66. González M, Hänninen ML. Effect of temperature and antimicrobial resistance on survival of *Campylobacter jejuni* in well water: application of the Weibull model. *J Appl Microbiol.* 2012;113(2):284-293.
67. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):134-140.
68. GRID. 2020 Global Report on Internal Displacement. Published 2020. Accessed July 20, 2023. <https://www.internal-displacement.org/global-report/grid2020/>
69. Clement V, Rigaud KK, de Sherbinin A, et al. Groundswell part 2: Acting on internal climate migration. Published online September 13, 2021. Accessed July 20, 2023. <https://openknowledge.worldbank.org/entities/publication/2c9150df-52c3-58ed-9075-d78ea56c3267>
70. Bu Q, Qiang R, Fang L, Peng X, Zhang H, Cheng H. Global trends in the incidence rates of MDR and XDR tuberculosis: Findings from the global burden of disease study 2019. *Front Pharmacol.* 2023;14:1156249.
71. Qiu Y, Zhou Y, Chang Y, et al. The effects of ventilation, humidity, and temperature on bacterial growth and bacterial genera distribution. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(22):15345.
72. Muela A, Pocino M, Arana I, Justo JI, Iriberry J, Barcina I. Effect of growth phase and parental cell survival in river water on plasmid transfer between *Escherichia coli* strains. *Appl Environ Microbiol.* 1994;60(12):4273-4278.
73. Schuurmans JM, van Hijum SAFT, Piet JR, et al. Effect of growth rate and selection pressure on rates of transfer of an antibiotic resistance plasmid between *E. coli* strains. *Plasmid.* 2014;72:1-8.
74. Händel N, Otte S, Jonker M, Brul S, ter Kuile BH. Factors that affect transfer of the IncI1 β -lactam resistance plasmid pESBL-283 between *E. coli* strains. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123039.
75. Hashimoto M, Hasegawa H, Maeda S. High temperatures promote cell-to-cell plasmid transformation in *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;515(1):196-200.
76. MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nat Clim Chang.* 2018;8(6):510-514.
77. McGough SF, MacFadden DR, Hattab MW, Mølbak K, Santillana M. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill.* 2020;25(45). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.1900414
78. Clarke B, Otto F, Stuart-Smith R, Harrington L. Extreme weather impacts of climate change: an attribution perspective. *Environ Res: Climate.* 2022;1(1):012001.
79. Karkman A, Do TT, Walsh F, Virta MPJ. Antibiotic-resistance genes in waste water. *Trends Microbiol.* 2018;26(3):220-228.
80. Jutkina J, Rutgersson C, Flach CF, Larsson DGJ. An assay for determining minimal concentrations of antibiotics that drive horizontal transfer of resistance. *Sci Total Environ.* 2016;548-549:131-138.
81. Garner E, Wallace JS, Argoty GA, et al. Metagenomic profiling of historic Colorado Front Range flood impact on distribution of riverine antibiotic resistance genes. *Sci Rep.* 2016;6(1):38432.
82. Mao Y, Zeineldin M, Usmani M, et al. Distribution and antibiotic resistance profiles of *Salmonella enterica* in rural areas of North Carolina after Hurricane Florence in 2018. *GeoHealth.* 2021;5(2):e2020GH000294.
83. Pérez-Valdespino A, Pircher R, Pérez-Domínguez CY, Mendoza-Sanchez I. Impact of flooding on urban soils: Changes in antibiotic resistance and bacterial community after Hurricane Harvey. *Sci Total Environ.* 2021;766(142643):142643.
84. Pazda M, Kumirska J, Stepnowski P, Mulkiewicz E. Antibiotic resistance genes identified in wastewater treatment plant systems - A review. *Sci Total Environ.* 2019;697(134023):134023.
85. Uluseker C, Kaster KM, Thorsen K, et al. A review on occurrence and spread of antibiotic resistance in wastewaters and in wastewater treatment plants: Mechanisms and perspectives. *Front Microbiol.* 2021;12. doi:10.3389/fmicb.2021.717809
86. Klimaszuk P, Rzymiski P. Water and aquatic fauna on drugs: What are the impacts of pharmaceutical pollution? In: *Water Management and the Environment: Case Studies.* Springer International Publishing; 2018:255-278.

87. World climate statement – climate change and fisheries. Published 2021. Accessed July 20, 2023. <https://climate.fisheries.org/world-climate-statement/>
88. UNICEF. Access to drinking water. UNICEF DATA. Published 2023. Accessed July 20, 2023. <https://data.unicef.org/topic/water-and-sanitation/drinking-water/>
89. Bürgmann H, Frigon D, H Gaze W, et al. Water and sanitation: an essential battlefield in the war on antimicrobial resistance. *FEMS Microbiol Ecol.* 2018;94(9):fy101.
90. Fuhrmeister ER, Harvey AP, Nadimpalli ML, et al. Evaluating the relationship between community water and sanitation access and the global burden of antibiotic resistance: an ecological study. *Lancet Microbe.* Published online June 2023. doi:10.1016/s2666-5247(23)00137-4
91. State of Global Water Resources 2021. World Meteorological Organization. Published November 28, 2022. Accessed July 22, 2023. <https://public.wmo.int/en/our-mandate/water/state-of-global-water-resources>
92. United Nations. Convention on Biological Diversit. Published 1992. Accessed July 22, 2023. <https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-en.pdf>
93. Cardinale BJ, Duffy JE, Gonzalez A, et al. Biodiversity loss and its impact on humanity. *Nature.* 2012;486(7401):59-67.
94. UNEP. Food system impacts on biodiversity loss. UNEP - UN Environment Programme. Published February 3, 2021. Accessed July 22, 2023. <https://www.unep.org/resources/publication/food-system-impacts-biodiversity-loss>
95. Williams PCM, Beardsley J, Isaacs D, Preisz A, Marais BJ. The impact of climate change and biodiversity loss on the health of children: An ethical perspective. *Front Public Health.* 2023;10. doi:10.3389/fpubh.2022.1048317
96. Keesing F, Ostfeld RS. Impacts of biodiversity and biodiversity loss on zoonotic diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(17). doi:10.1073/pnas.2023540118
97. Klümper U, Gionchetta G, Catao ECP, et al. Microbiome diversity: A barrier to the environmental spread of antimicrobial resistance? *bioRxiv.* Published online March 30, 2023:2023.03.30.534382. doi:10.1101/2023.03.30.534382
98. Jiang C, Diao X, Wang H, Ma S. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in mangrove area and their relationship with bacterial communities - A study in Hainan Island, China. *Environ Pollut.* 2021;276(116704):116704.
99. Wu L, Zhang Y, Guo X, et al. Reduction of microbial diversity in grassland soil is driven by long-term climate warming. *Nat Microbiol.* 2022;7(7):1054-1062.
100. Geng M, Zhang W, Hu T, Wang R, Cheng X, Wang J. Eutrophication causes microbial community homogenization via modulating generalist species. *Water Res.* 2022;210(118003):118003.
101. Walder F, Schmid MW, Riedo J, et al. Soil microbiome signatures are associated with pesticide residues in arable landscapes. *Soil Biol Biochem.* 2022;174(108830):108830.
102. Yang Y, Li T, Wang Y, et al. Negative effects of multiple global change factors on soil microbial diversity. *Soil Biol Biochem.* 2021;156(108229):108229.
103. Tuvo B, Scarpaci M, Bracaloni S, et al. Microplastics and antibiotic resistance: The magnitude of the problem and the emerging role of hospital wastewater. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(10):5868.
104. Akdogan Z, Guven B. Microplastics in the environment: A critical review of current understanding and identification of future research needs. *Environ Pollut.* 2019;254(Pt A):113011.
105. Koelmans AA, Redondo-Hasselerharm PE, Nor NHM, de Ruijter VN, Mintenig SM, Kooi M. Risk assessment of microplastic particles. *Nat Rev Mater.* 2022;7(2):138-152.
106. OECD. Global Plastics Outlook. Published 2022. Accessed July 21, 2023. <https://www.oecd.org/environment/plastics/>
107. OECD. Plastic pollution is growing relentlessly as waste management and recycling fall short. Published 2022. Accessed July 21, 2023. <https://www.oecd.org/environment/plastic-pollution-is-growing-relentlessly-as-waste-management-and-recycling-fall-short.htm>
108. Eurostat. Plastic packaging waste: 38% recycled in 2020. Eurostat. Published October 20, 2022. Accessed July 26, 2023. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20221020-1>

109. Bhuyan MS. Effects of microplastics on fish and in human health. *Front Environ Sci.* 2022;10. doi:10.3389/fenvs.2022.827289
110. Cox KD, Covernton GA, Davies HL, Dower JF, Juanes F, Dudas SE. Human consumption of microplastics. *Environ Sci Technol.* 2019;53(12):7068-7074.
111. Oberbeckmann S, Kreikemeyer B, Labrenz M. Environmental factors support the formation of specific bacterial assemblages on microplastics. *Front Microbiol.* 2017;8:2709.
112. Rummel CD, Jahnke A, Gorokhova E, Kühnel D, Schmitt-Jansen M. Impacts of biofilm formation on the fate and potential effects of microplastic in the aquatic environment. *Environ Sci Technol Lett.* 2017;4(7):258-267.
113. Li J, Zhang K, Zhang H. Adsorption of antibiotics on microplastics. *Environ Pollut.* 2018;237:460-467.
114. Su Y, Zhang Z, Zhu J, et al. Microplastics act as vectors for antibiotic resistance genes in landfill leachate: The enhanced roles of the long-term aging process. *Environ Pollut.* 2021;270(116278):116278.
115. Sun Y, Cao N, Duan C, Wang Q, Ding C, Wang J. Selection of antibiotic resistance genes on biodegradable and non-biodegradable microplastics. *J Hazard Mater.* 2021;409(124979):124979.
116. Wang S, Xue N, Li W, Zhang D, Pan X, Luo Y. Selectively enrichment of antibiotics and ARGs by microplastics in river, estuary and marine waters. *Sci Total Environ.* 2020;708(134594):134594.
117. Wu X, Pan J, Li M, Li Y, Bartlam M, Wang Y. Selective enrichment of bacterial pathogens by microplastic biofilm. *Water Res.* 2019;165(114979):114979.
118. Lu XM, Lu PZ, Liu XP. Fate and abundance of antibiotic resistance genes on microplastics in facility vegetable soil. *Sci Total Environ.* 2020;709(136276):136276.
119. Yang Y, Liu G, Song W, et al. Plastics in the marine environment are reservoirs for antibiotic and metal resistance genes. *Environ Int.* 2019;123:79-86.
120. Yu X, Zhou ZC, Shuai XY, et al. Microplastics exacerbate co-occurrence and horizontal transfer of antibiotic resistance genes. *J Hazard Mater.* 2023;451(131130):131130.
121. Arias-Andres M, Klümper U, Rojas-Jimenez K, Grossart HP. Microplastic pollution increases gene exchange in aquatic ecosystems. *Environ Pollut.* 2018;237:253-261.
122. Arias-Andres M, Rojas-Jimenez K, Grossart HP. Collateral effects of microplastic pollution on aquatic microorganisms: An ecological perspective. *Trends Analyt Chem.* 2018;112:234-240.
123. Kurenbach B, Marjoshi D, Amábile-Cuevas CF, et al. Sublethal exposure to commercial formulations of the herbicides dicamba, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and glyphosate cause changes in antibiotic susceptibility in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *MBio.* 2015;6(2). doi:10.1128/mBio.00009-15
124. Braz VS, Moretto JAS, Fernandes AFT, Stehling EG. Change in the antimicrobial resistance profile of *Pseudomonas aeruginosa* from soil after exposure to herbicides. *J Environ Sci Health B.* 2019;54(4):290-293.
125. Dunne KA, Chaudhuri RR, Rossiter AE, et al. Sequencing a piece of history: complete genome sequence of the original *Escherichia coli* strain. *Microb Genom.* 2017;3(3). doi:10.1099/mgen.0.000106
126. Vats P, Kaur UJ, Rishi P. Heavy metal-induced selection and proliferation of antibiotic resistance: A review. *J Appl Microbiol.* 2022;132(6):4058-4076.
127. Jun H, Kurenbach B, Aitken J, et al. Effects of sub-lethal concentrations of copper ammonium acetate, pyrethrins and atrazine on the response of *Escherichia coli* to antibiotics. *F1000Res.* 2019;8:32.
128. Qiu D, Ke M, Zhang Q, et al. Response of microbial antibiotic resistance to pesticides: An emerging health threat. *Sci Total Environ.* 2022;850(158057):158057.
129. Buberger ML, Witsø IL, L'Abée-Lund TM, Wasteson Y. Zinc and copper reduce conjugative transfer of resistance plasmids from extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Microb Drug Resist.* 2020;26(7):842-849.
130. Klümper U, Dechesne A, Riber L, et al. Metal stressors consistently modulate bacterial conjugal plasmid uptake potential in a phylogenetically conserved manner. *ISME J.* 2017;11(1):152-165.
131. Pu Q, Fan XT, Li H, An XL, Lassen SB, Su JQ. Cadmium enhances conjugative plasmid transfer to a fresh water microbial community. *Environ Pollut.* 2021;268(Pt B):115903.

132. Zhang S, Wang Y, Song H, Lu J, Yuan Z, Guo J. Copper nanoparticles and copper ions promote horizontal transfer of plasmid-mediated multi-antibiotic resistance genes across bacterial genera. *Environ Int.* 2019;129:478-487.
133. Zhang Y, Gu AZ, Cen T, et al. Sub-inhibitory concentrations of heavy metals facilitate the horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes in water environment. *Environ Pollut.* 2018;237:74-82.
134. FAO. Pesticides Use, Pesticides Trade and Pesticides Indicators. FAO; 2022.
135. European Environment Agency. Heavy metal emissions in Europe. Published 2022. Accessed July 22, 2023. <https://www.eea.europa.eu/ims/heavy-metal-emissions-in-europe>
136. Eurostat. EU sales of pesticides rebounded in 2021. Eurostat. Published May 10, 2023. Accessed July 26, 2023. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn-20230510-1>

