

diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing [PubMed]

10. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. // *Blood*.2002;100(3):1060–1062.

11. Pabinger, H. Grafenhofer, P. A. Kyrle et al., Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism, *Blood*, vol. 100, no. 3, pp. 1060–1062, 2002.

12. Rey Eveline, Kahn Susan, Michele David, Shrier Ian. Thrombophilic disorders and fetal loss, a meta-analysis. // *THE LANCET*, Vol 361, March 15, 2003 p. –p 901-p. 908

13. Rodger MA1, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks White R, Shachkina S, Wen SW. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. // *Best Practice and Research*, vol. 19, no. 3, pp. 181–169, 2005.

© Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria

Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria
**STAREA BACTERIOCENOZEI INTESTINALE CA FACTOR
DE SEMNALIZARE A DEREGLARILOR ÎN SĂNĂTATE**

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM
(director – conf.cerc. dr. biol. Valentina Ciochină)*

SUMMARY

CONDITION OF THE INTESTINAL BACTERIOCENOZIS AS THE FACTOR ABOUT HEALTH DEREGLATION

Key-words: condition, intestinal bacteriocenosis, quantitative level, dysbiosis, health deregulation.

Background: *On the basis of previous research findings and views on the existence of three states bacteriocenosis of the intestine (sanogenic, intermediate and pathological) was proved the feasibility of using its intermediate state (dysbiosis) as a signal of health disorders in the body.*

Material and methods: *In two series of experiments were examined the contents of the intestine. Were quantified the indicators of individual representatives of the intestinal microflora, in various states of the state Bacteriocenosis of the intestine.*

Results: *The research results of the two series of experiments confirmed the possibility of recommending the use of the quantitative level of the studied genera of microorganisms for signaling the current state of health of the digestive tract (sanogenesis or pathological). The latter condition may be intermediate or final, and is expressed in the form of intestinal dysbiosis or general disorders (diarrhea).*

Conclusion: *Bacteriocenosis of intestinal condition (sanogenic or pathological, as intermediate and final) characterizes the level of health of the body (high or poor). The status of intestinal dysbiosis and disorders in the form of diarrhea can be presented as specific indicators of the presence of pathological changes in health condition.*

The most informative is the existence of a permanent link between the health of the organism and the number of negative changes in the intestinal microflora. In this case is recommend to see the state of intestinal dysbiosis as a factor which signals the emergence of health irregularities.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ БАКТЕРИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР СИГНАЛИЗАЦИИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ.

Ключевые слова: *Условия, бактериоценоз кишечника, количественный уровень, дисбиоз, нарушения здоровья.*

Актуальность: *На основе прежних результатов исследований и мнения о существовании трех стояний бактериоценоза кишечника (саногенное, промежуточное и патологическое) доказана целесообразность использования промежуточного его состояния (дисбактериоза) в качестве сигнала о нарушении здоровья организма.*

Материал и методы исследований: *В двух сериях опытов изучалось содержимое кишечника. Определяли количественные показатели отдельных представителей кишечной микрофлоры при различных состояниях бактериоценоза кишечника.*

Rezultate: Rezultatele studiilor a două serii de încercări au confirmat posibilitatea recomandării utilizării cantitative a nivelului de studiu al speciilor de microorganisme pentru a semnaliza starea de sănătate a tractului digestiv (sanogenă sau patologică). Starea de sănătate poate fi intermediară sau finală. Starea de sănătate poate fi intermediară sau finală.

Concluzii: Starea de sănătate bacteriocenozei (sanogenă sau patologică, fiind intermediară sau finală) caracterizează nivelul de sănătate al organismului (optim sau perturbat). Starea de sănătate bacteriocenozei și a disbiozei în formă de diaree pot fi reprezentate ca indicatori specifici pentru starea de sănătate bacteriocenozei în organism.

Cel mai informativ este existența unei legături constante între starea de sănătate a organismului și schimbările cantitative ale florei intestinale, ceea ce recomandăm să fie considerat ca un indicator de semnalizare a apariției unor dezechilibre în sănătatea organismului, ceea ce a constituit scopul prezentei lucrări.

Introducere. În cadrul cercetărilor Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM s-a constatat că bacteriocenoza intestinală poate fi în stare sanogenă, intermediară și patologică. Lucrările noastre precedente atenționează asupra faptului, că starea intermediară a acesteia, la fel, este patologică pentru că se caracterizează prin schimbări negative în nivelul numeric al microflorei intestinale, mai ales, al reprezentanților ei obligativi (din genurile *Bifidobacterium* și *Lactobacillus*), ce diminuează esențial, provocând dismicrobism [2, 3, 6, 7]. De asemenea, s-a constatat că starea de dismicrobism intestinal apare și în cazul influenței excesive asupra macroorganismului a diversilor factori stresogeni [6]. Cele expuse au stat la baza opiniei că starea bacteriocenozei intestinale poate fi atât intermediară, cât și finală. Starea de dismicrobism poate fi considerată ca o consecință negativă a acțiunii factorilor stresogeni [4-6], iar cea de disfuncție diareică – o consecință a duratei lungi de existență a stării intermediare (7-10 zile) [5, 7].

În continuare noi ne-am propus să studiem posibilitatea utilizării stării bacteriocenozei intestinale în calitate de factor de semnalizare a apariției unor dezechilibre în sănătatea organismului, ceea ce a constituit scopul prezentei lucrări.

Material și metode. În calitate de material de studiu a servit conținutul intestinal acumulat de la animale de model (purcei) și copii de diversă vârstă. Atingerea

scopului propus a fost posibilă numai după realizarea cercetărilor prevăzute de două serii de experimente. În prima serie au participat un lot de purcei (de 0-30, 31-45, 46-75, 76-105 și 106-135 zile după naștere), iar în a doua – un lot de copii (de 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12 și 13-14 ani). În ambele serii loturile cu nr.I s-au considerat ca martor, iar cele cu nr.II și III – experimentale. Componenta microbiană a conținutului intestinal s-a determinat prin metode microbiologice clasice [1, 6]. Indicii cantitativi ai microorganismelor aparținente la genurile *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Proteus* și familia *Streptococcaceae* s-au studiat prin inocularea mostrelor diluate (de la 10^{-1} până la 10^{-9}) pe medii nutritive agarizate, fiind electiv pentru fiecare gen de microorganisme determinat. Incubarea ulterioară s-a efectuat la temperatura de $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ pe parcursul a 24-72 ore în condiții aerobe și anaerobe. Calcularea datelor obținute a prevăzut înmulțirea numărului coloniilor de microorganisme crescute pe medii nutritive agarizate la diluția mostrei inoculate și la final – logaritmul zecimal. Diferența a reflectat rezultatele obținute în loturile experimentale comparativ cu cele din lotul-martor.

Rezultate și discuții. Datele cercetărilor microbiologice ale mostrelor de conținut intestinal (50), acumulat de la animalele de model (din loturile I-III), sunt incluse în tabelul I.

Tabelul 1

Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la purcei de diversă vârstă (0-135 zile după naștere) în funcție de starea sănătății lor

Lotul de animale	Genurile de microorganisme	Cantitatea celulelor microbiene la 1g, logaritmi zecimali (log)				
		Vârsta, zile				
		0-30	31-45	46-75	76-105	106-135
I	1	9,38±0,14	9,47±0,10	9,96±0,10	9,13±0,13	8,73±0,11
	2	8,46±0,15	8,54±0,13	8,38±0,14	8,04±0,11	7,27±0,14
	3	7,49±0,13	7,36±0,11	7,20±0,12	7,11±0,15	7,07±0,10
	4	7,17±0,16	6,80±0,14	6,66±0,11	6,53±0,10	6,49±0,13
	5	8,23±0,11	8,65±0,16	8,74±0,13	8,85±0,14	8,77±0,15
	6	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0

II	1	6,59±0,16	6,84±0,17	7,50±0,18	7,49±0,22	7,46±0,21
	2	5,38±0,18	5,65±0,20	6,72±0,19	6,88±0,19	6,50±0,19
	3	8,77±0,21	8,88±0,22	8,95±0,17	8,38±0,21	8,30±0,22
	4	8,53±0,19	8,14±0,16	8,04±0,21	7,80±0,17	7,46±0,20
	5	5,46±0,17	5,88±0,19	7,25±0,18	7,54±0,15	7,65±0,24
	6	3,38±0,24	3,43±0,23	4,17±0,20	5,11±0,18	5,20±0,21
	7	3,46±0,18	3,72±0,17	3,88±0,24	4,13±0,20	4,32±0,23
	8	2,30±0,19	2,62±0,21	3,20±0,19	3,53±0,23	3,64±0,20
	9	1,81±0,21	2,13±0,18	2,53±0,23	3,34±0,24	3,46±0,25
III	1	4,17±0,22	5,46±0,21	5,84±0,25	5,62±0,24	5,50±0,23
	2	3,30±0,20	3,50±0,19	3,47±0,21	3,41±0,23	3,32±0,25
	3	9,20±0,24	9,50±0,21	9,04±0,24	8,90±0,18	8,63±0,22
	4	8,64±0,17	8,53±0,23	8,30±0,19	8,07±0,21	7,82±0,20
	5	5,23±0,24	6,41±0,25	6,60±0,23	6,76±0,25	6,80±0,24
	6	4,17±0,21	4,25±0,20	5,13±0,18	5,20±0,20	5,07±0,23
	7	3,88±0,23	4,13±0,22	4,38±0,21	4,43±0,22	4,54±0,25
	8	3,32±0,19	3,46±0,24	4,17±0,20	4,38±0,23	4,62±0,21
	9	2,46±0,16	2,81±0,21	3,50±0,17	3,77±0,18	3,92±0,23
Diferența valorilor absolute, %, comparativ cu martorul						
II	1	-29,74	-27,77	-24,69	-17,96	-14,54
	2	-36,40	-33,84	-19,80	-14,42	-10,59
	3	+17,08	+20,65	+24,30	+17,86	+17,39
	4	+18,96	+19,70	+21,17	+19,44	+14,96
	5	-33,81	-32,02	-17,04	-14,80	-12,77
	6	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	7	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	8	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	9	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
III	1	-55,54	-42,37	-41,36	-38,44	-36,99
	2	-60,99	-59,01	-58,59	-57,58	-54,33
	3	+22,83	+29,07	+25,55	+25,17	+22,06
	4	+20,50	+25,44	+24,62	+23,58	+20,49
	5	-36,45	-25,89	-24,48	-23,61	-22,46
	6	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	7	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	8	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	9	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00

Notă: Loturile animalelor: I – martor (purcei cu stare sănogenă a sănătății);

II – experimental – (purcei cu stare intermediară – de dismicrobism intestinal); III – experimental (purcei cu stare patologică – cu disfuncții intestinale diareice).

Genurile de microorganism: 1 – Bifidobacterium; 2 – Lactobacillus; 3 – Echerichia; 4 – familia Streptococcaceae (genurile St reptococcus+Enterococcus+Lactococcus);

5 – Bacteroides; 6 – Proteus; 7 – Staphylococcus; 8 – Clostridium; 9 – Candida.

Analizând datele tabelului 1, observăm că indicii cantitativi ai reprezentanților microbiocenozei intestinale, determinați în procesul investigațional la animalele de model (purcei), sunt în funcție de starea sănătății tubului digestiv. Această afirmație este confirmată de diferența valorilor lor numerice absolute, exprimate în procente. Astfel în lotul II, experimental (cu stare intermediară a bacteriocenozei intestinale sau de dismicrobism) cantitatea bifidobacteriilor la vârsta de 0-30, 31-45, 46-75, 76-105, 106-135 zile după naștere) a diminuat cu 29,74; 27,77; 24,69; 17,96; 14,54%; iar a lactobacililor și bacteroizilor – respectiv cu 36,40;

33,84; 19,80; 14,42; 10,59 și cu 33,81; 32,02; 17,04; 14,80; 12,77% față de lotul-martor. La animalele lotului III – (cu stare patologică a bacteriocenozei intestinale sau de disfuncții intestinale) numărul bacteriilor nominalizate a scăzut și mai pronunțat (respectiv cu 55,54; 42,37; 41,36; 38,44; 36,99; cu 60,99; 59,01; 58,59; 57,58; 54,33 și cu 36,45; 25,89; 24,48; 22,46%). Concomitent cu micșorarea cantitativă a microorganismelor din genurile obligative s-a observat o creștere considerabilă a numărului de bacterii din genurile facultative (de exemplu Escherichia, Proteus și familia Streptococcaceae).

Menționăm că valoarea numerică a escherichiilor în conținutul intestinal al animalelor lotului II la aceleași vârste s-a mărit respectiv cu 17,08; 20,65; 24,30; 17,86 și 17,39%, iar a altor genuri de bacterii chiar cu 100,00%. Ultima este confirmată prin faptul că la animalele lotului martor (clinic sănătoase) proteii, stafilococii, clostridiile și candidelile nu se depistau.

Asemenea schimbări în tabloul numeric al bacteriocenozei intestinale constatate la animalele model

au argumentat necesitatea efectuării aceluiași investigații la copiii. Ele au constituit seria a doua de experimente. S-au cercetat 70 mostre de conținut intestinal acumulate de la copii cu vârstă de 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12 și 13-14 ani.

Rezultatele obținute sunt reflectate în tabelul 2. Ele confirmă legitatea schimbărilor numerice în componența bacteriocenozei intestinale evidențiată la animalele model, fiind identice și la copiii investigați.

Tabelul 2

Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la copiii investigați

Lotul de copii	Genurile de micro-organisme	Cantitatea celulelor microbiene la 1g, logaritmi zecimali (log)					
		Vârsta, ani					
		3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14
I	1	8,65±0,13	8,59±0,10	8,17±0,14	7,92±0,13	7,87±0,12	7,76±0,11
	2	7,76±0,14	7,88±0,12	7,64±0,11	6,82±0,15	6,53±0,16	6,38±0,12
	3	5,46±0,11	5,76±0,13	5,90±0,15	6,13±0,12	6,32±0,14	6,62±0,16
	4	5,20±0,12	5,38±0,11	5,46±0,13	5,88±0,14	5,90±0,15	6,13±0,18
	5	8,90±0,16	9,17±0,17	8,76±0,12	8,60±0,11	8,46±0,13	8,32±0,14
	6	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0
II	1	6,53±0,18	6,84±0,15	6,62±0,17	6,49±0,13	6,60±0,12	6,72±0,16
	2	5,65±0,19	5,82±0,17	5,73±0,20	5,64±0,18	5,46±0,15	5,38±0,14
	3	7,95±0,11	9,00±0,14	9,17±0,16	9,25±0,17	9,11±0,19	9,23±0,15
	4	6,30±0,12	7,20±0,16	7,53±0,18	7,86±0,19	7,92±0,17	7,76±0,18
	5	4,46±0,17	5,59±0,18	5,23±0,16	5,30±0,15	5,17±0,18	4,98±0,19
	6	3,20±0,14	3,25±0,12	4,11±0,15	4,17±0,16	4,23±0,20	4,38±0,17
	7	2,88±0,16	2,95±0,19	3,32±0,20	3,73±0,22	3,88±0,12	4,23±0,16
	8	3,64±0,17	3,90±0,21	4,20±0,17	4,43±0,19	4,59±0,15	4,74±0,20
	9	1,17±0,15	1,64±0,20	2,13±0,23	2,32±0,17	2,74±0,16	3,25±0,14
III	1	5,23±0,21	5,77±0,22	5,70±0,25	5,23±0,24	5,61±0,23	5,72±0,26
	2	3,38±0,25	3,62±0,24	3,54±0,21	3,43±0,23	3,82±0,25	3,96±0,20
	3	9,30±0,19	9,53±0,21	9,41±0,26	9,38±0,22	9,30±0,21	9,53±0,23
	4	8,65±0,18	8,77±0,23	8,17±0,20	8,11±0,25	8,04±0,22	7,88±0,21
	5	5,25±0,17	5,45±0,20	5,54±0,24	5,20±0,21	5,20±0,19	5,11±0,18
	6	4,17±0,20	4,20±0,25	5,11±0,19	5,34±0,26	5,25±0,20	5,43±0,19
	7	3,23±0,23	3,65±0,19	3,88±0,22	4,17±0,24	4,43±0,25	4,74±0,21
	8	4,20±0,24	4,72±0,21	5,14±0,20	5,32±0,19	5,62±0,24	5,77±0,23
	9	2,32±0,21	2,59±0,18	2,90±0,23	3,43±0,20	3,65±0,18	3,83±0,17
Diferența valorilor absolute, %, comparativ cu martorul							
II	1	-24,50	-20,37	-18,97	-18,05	-16,13	-13,40
	2	-27,19	-26,14	-25,00	-17,30	-16,38	-15,67
	3	+45,60	+56,25	+55,42	+50,89	+44,14	+39,42
	4	+21,15	+33,82	+37,91	+33,67	+34,23	+26,59
	5	-50,11	-39,04	-40,29	-38,37	-38,88	-40,14
	6	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	7	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	8	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	9	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00

III	1	-39,53	-32,82	-30,23	-30,17	-28,71	-26,28
	2	-56,44	-54,06	-53,66	-49,70	-41,50	-37,93
	3	+70,32	+65,45	+59,49	+53,01	+47,15	+43,95
	4	+66,34	+63,01	+49,63	+37,92	+36,27	+28,54
	5	-41,01	-40,56	-36,75	-39,53	-38,53	-38,58
	6	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	7	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	8	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	9	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00

Notă: Loturile de copii: I – martor, include copii cu stare sanogenă a sănătății; II –experimental – cu stare patologică (de dismicrobism intestinal); III – experimental cu stare patologică (de disfuncții intestinale diareice).

Genurile de microorganisme sunt identice celor din tabelul 1.

În baza investigațiilor realizate putem afirma că există o dependență a stării sănătății organismului uman și animal de schimbările numerice negative ale microflorei intestinale.

Concluzii:

1. Starea bacteriocenozei intestinale (sanogenă sau patologică, fiind intermediară și finală) caracterizează nivelul sănătății organismului uman și animal (optim sau dereglat).

2. Starea de dismicrobism intestinal și de disfuncții intestinale diareice pot fi considerate ca indici specifici ai existenței dereglărilor patologice ale sănătății.

3. Existența legăturii directe între starea sănătății organismului și schimbările numerice negative în componența microflorei intestinale argumentează faptul de a recomanda starea de dismicrobism ca factor de semnalizare a apariției dereglărilor în sănătate.

Bibliografie

1. Galetchi P., Rusu Galina, Stasii Ecaterina ș.a. Dismicrobismul intestinal la copii. Chișinău. 2001. 42 p.

2 Maria Timoșco, Natalia Florea, Aliona Velciu.

Evidențierea bacteriologică rapidă a dismicrobismului intestinal. Recomandare metodică. Chișinău 2010. 25 p.

3. Maria Timoșco, Lucia Popanu, Aliona Velciu.

Explorarea modalităților de evidențiere a stării sănătății tubului digestiv. În: Analele științifice ale USM, seria “Științe chimico-biologice”. Chișinău, 2006, p. 80-83.

4. Maria Timoșco.

Starea de dismicrobism intestinal consecință negativă a influenței stresogene asupra macroorganismului. În: Creșterea impactului cercetării și dezvoltarea capacității de inovare. Rezultatele comunicărilor la Conferința științifică cu participare internațională din 21-22 septembrie USM. Chișinău. – 2011. Vol. I. - P.113

5. Sainsus Natalia, Timoșco Maria, Velciu Aliona.

Disfuncțiile diareice și bacteriocenoza intestinală la copii de vârsta fragedă. În: Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Ediția VI. Vol. II. Chișinău, 2005, p. 51-55.

6. Timoșco Maria.

Stresul și flora microbiană intestinală. Chișinău. 2005. 172 p.

7. Velciu Aliona, Timoșco Maria, Ciochină Valentina ș.a.

Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. Recomandare metodică Chișinău: 2011. 38 p.