

23. Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. In: *Frontiers in microbiology*, 2014; vol. 5, art. 494.
24. Westendorf A.M., Gunzer F., Deppenmeier S., et al. Intestinal immunity of *Escherichia coli* NISSLE 1917: a safe carrier for therapeutic molecules. In: *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2005; vol. 43, pp. 373-384.
25. Yao Y., Dai W. Genomic Instability and Cancer. In: *J. Carcinog. Mutagen.*, 2014; vol. 5. doi:10.4172/2157-2518.1000165
26. Zeghib Assia. *Etude phytochimique et activités antioxydante, antiproliférative, antibactérienne et antivirale d'extraits et d'huiles essentielles de quatre espèces endémiques du genre Thymus*. THESE Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences. 2013. 275 p.
27. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Дорофеева А.А. Изменения микрофлоры при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника и способы их коррекции. В: *Сучасна гастроентерологія*, 2014; № 1, с. 34-40.
28. Потап Е.В., Кускова Т.М., Кутькина А.А. и др. Частота выделения гемолизирующей кишечной палочки (*E. coli* Hly+) и ее влияние на бифидобактерии в анализах на дисбактериоз. В: *Инфекция и иммунитет*, 2016; том 6, № 3, с. 97-98.

Laurenția Artiomov, dr. șt. Biol.,
cercet. șt. Coord.,
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie,
tel.: 069251333, e-mail: lara_09@rambler.ru,
lararisipeni@gmail.com

CZU: 616.98:579.841.11-022:615.33.015.8

FORMAREA BIOFILMELOR IN VITRO DE CĂTRE TULPINILE DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ȘI ASOCIEREA ACESTORA CU REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ

Greta BĂLAN,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Rezistența în creștere a tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* la antibiotice și formarea de biofilme creează problemele mari în terapia infecțiilor provocate de aceste microorganisme. În studiu au fost incluse 49 de tulpini de *P. aeruginosa* izolate din ulcere trofice. Toate tulpinile izolate au fost identificate și testate conform ghidurilor în vigoare. Producerea biofilmelor a fost determinată cantitativ utilizând metoda microtitrării. În urma determinării sensibilității la antibiotice și formării de biofilme a acestor tulpini izolate din ulcere trofice am constatat că 69,4% din ele au format biofilme in vitro și au manifestat

o rezistență marcată la antimicrobiene. *P. aeruginosa* producătoare de biofilm au prezentat o rezistență mai mare în comparație cu tulpinile ce nu produc biofilm ($p < 0,01$). Este foarte important faptul că 100% din tulpinile producătoare de biofilm au avut o rezistență multiplă la antibiotice, iar cele neproducătoare de biofilm – în proporție de 66,6% ($p < 0,01$). Așadar, tulpinile de *P. aeruginosa* izolate din ulcerele trofice infectate posedă o capacitate înaltă de formare a biofilmelor. Bacteriile producătoare de biofilm au o rezistență mare și multiplă la preparatele antibacteriene. Supravegherea regulată a formării biofilmelor și a profilului de rezistență la antibiotice poate îmbunătăți managementul pacienților cu ulcer trofic.

Cuvinte-cheie: ulcer trofic, *Pseudomonas aeruginosa*, biofilm, rezistență la antibiotice

Summary

In vitro biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* strains and their association with antimicrobial resistance

The increasing resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains to antibiotics along with biofilm formation presents serious problems in the therapy of infections caused by these microorganisms. In this study, 49 strains of *P. aeruginosa* were isolated from trophic ulcers. All isolates were identified according standard laboratory procedures. Biofilm production was determined quantitative using the microtitre method. Following determination of antibiotic susceptibility and biofilm formation of *P. aeruginosa* strains isolated from trophic ulcers, we found that 69,4% of the strains formed biofilms in vitro and showed antimicrobial resistance. Biofilm-forming *P. aeruginosa* showed higher resistance to antibiotics compared to non-biofilm forming strains ($p < 0,01$). What is important is that 100% of the biofilm-forming *P. aeruginosa* showed multiple resistance to antibiotics, whereas non-biofilm-forming strains accounted for 66,6% ($p < 0,01$).

P. aeruginosa strains isolated from infected trophic ulcers have a high biofilm formation capacity. Biofilm-forming bacteria have high and multiple resistance to antibacterial preparations. Regular surveillance of biofilm-forming *P. aeruginosa* and their antibiotic resistance profile can improve the management of the trophic ulcer.

Keywords: trophic ulcers, *Pseudomonas aeruginosa*, biofilm, antibiotic resistance

Резюме

Формирование биопленки in vitro штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и их связь с устойчивостью к противомикробным препаратам

Повышение устойчивости штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам наряду с образованием биопленок представляет серьезные проблемы в терапии инфекций, вызываемых этими микроорганизмами. Были проанализированы 49 штаммов *P. Aeruginosa*, выделенных из трофических язв. Все изоляты были идентифицированы и протестированы в соответствии с действующими правилами. Формирование биопленки

определяли количественно, используя метод микротитрования. После определения чувствительности к антибиотикам и образования биопленок штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из трофических язв, мы обнаружили, что 69,4% штаммов образовывали биопленки *in vitro* и проявляли устойчивость к противомикробным препаратам. Штаммы *P. Aeruginosa*, продуцирующие биопленки, показали более высокую устойчивость к противомикробным препаратам по сравнению со штаммами, не продуцирующими биопленку ($p < 0,01$). Очень важно, что 100% штаммов, продуцирующих биопленку, показали множественную устойчивость к антибиотикам, а штаммы непродуцирующие биопленки составили 66,6% ($p < 0,01$). Таким образом, штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из инфицированных трофических язв, обладают высокой способностью к образованию биопленок. Биопленочные бактерии обладают высокой и множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам. Регулярное наблюдение за формированием биопленки *P. aeruginosa* и профилем их устойчивости к антибиотикам может улучшить лечение трофических язв.

Ключевые слова: трофические язвы, *Pseudomonas aeruginosa*, биопленки, устойчивость к антибиотикам

Introducere

Infecțiile dificil de tratat provoacă morbiditate și mortalitate înaltă, cu impact direct atât asupra calității vieții individului, cât și asupra costurilor pe care le implică tratarea acestora. În unele infecții, în pofida aplicării unor tratamente adecvate, microorganismele reușesc să persiste și, în anumite circumstanțe, să genereze infecții recurente sau cronice [8].

Biofilmele sunt agregate tridimensionale polimicrobiene, care cresc atașat pe suprafețe biologice și nebiologice, inclusiv în țesutul uman. Aceste colonii polimicrobiene se protejează de condițiile de mediu și de mecanismele de apărare ale macroorganismului prin matrice exopolizaharidică, prin urmare tratamentele empirice cu antibiotice sunt deseori insuficiente în eradicarea infecției [20].

Actualmente, una din provocările majore în medicină sunt patologiiile infecțioase cauzate de bacili gramnegativi multirezistenți la antibiotice. *Pseudomonas aeruginosa* este un agent patogen oportunist, cunoscut pentru rezistența naturală și dobândită la antibiotice, având o capacitate puternică de a forma biofilme, care deseori facilitează dezvoltarea infecției cronice [10]. Infecțiile cauzate de acest agent reprezintă o problemă serioasă, afectând pacienții spitalizați, în special cei aflați în stare critică sau cu imunitate scăzută.

Pseudomonas aeruginosa este un microorganism agresiv din punct de vedere clinic prin impli-

carea sa în mai multe patologii infecțioase, cum ar fi: infecțiile asociate asistenței medicale, de tract respirator, tract urinar, arsuri, ulcere trofice etc. [5].

Ulcerul trofic este o problemă clinică majoră, fiind considerat în prezent o afecțiune cu un puternic impact socioeconomic. Spitalizările pentru această boală sunt de durată și repetate, crescând exponențial cheltuielile pentru îngrijirile medicale, și sunt frecvente cazurile când se ajunge la invaliditate și pensionări premature pe caz de boală. Una dintre cele mai frecvente complicații ale ulcerului trofic este asocierea infecției microbiene. Spectrul etiologic al acestor infecții este divers și aproximativ 60% din cazuri sunt infectate cu floră bacteriană mixtă [11].

Caracterul de virulență al microorganismelor și capacitatea de formare a biofilmelor sunt principalii factori de persistență a acestora și de cronicizare a ulcerului trofic. Utilizarea pe larg a antibioticelor pentru tratarea infecțiilor asociate cu formarea biofilmului a dus la apariția tulpinilor polirezistente la antibiotice [19]. Formarea biofilmului este un mecanism major de adaptare, care poate proteja bacteriile de antibiotice datorită mai multor trăsături fiziologice. În primul rând, structura spațială a biofilmului asigură o acoperire protectoare împotriva compuşilor antimicrobieni [8].

Actualmente, tratamentul biofilmelor formate de *P. aeruginosa* se bazează pe utilizarea antibioticelor, însă dezvoltarea rezistenței acestor microorganisme a dus la ineficiența antibioterapiei. Înțelegerea fenomenului de rezistență a bacteriilor din biofilme la preparatele antimicrobiene este necesară pentru a cunoaște cerințele înaintate față de obținerea unor preparate noi, eficiente în tratamentul acestor infecții [20].

Scopul acestui studiu a fost evaluarea potențialului de formare a biofilmelor și asocierea acestora cu rezistența la antibiotice la tulpinile de *P. aeruginosa* izolate din ulcerele trofice.

Material și metode

În cadrul studiului au fost analizate 49 de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* izolate din ulcere trofice. Tulpinile au fost izolate în cultură pură, în condiții de laborator, și ulterior identificate prin metode microbiologice clasice și prin sistemul *Vitek2 Compact* (BioMerieux) pe baza proprietăților morfobiologice, tinctoriale și biochimice.

Sensibilitatea la antibiotice a fost testată și interpretată conform recomandărilor EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), prin metoda disc-difuzimetrică (metoda standardizată Kirby Bauer) [1]. Discurile cu antibiotice

utilizate pentru testare au fost: ciprofloxacina (5 µg), levofloxacina (5 µg), amikacina (30 µg), gentamicina (10 µg), tobramicina (10 µg), cefepima (30 µg), ceftazidima (30 µg), imipenemul (10 µg), meropenemul (10 µg) și piperacilina (30 µg). Tulpinile care au prezentat rezistență la trei sau mai multe grupe de antibiotice au fost considerate polirezistente [12].

Producerea de biofilm de tulpinile de *P. aeruginosa* izolate din ulcere trofice a fost determinată cantitativ utilizând metoda microtitrării [17]. În acest scop, într-o placă cu 96 de godeuri s-au adăugat câte 150 µl bulion peptonat și 15 µl de suspensie bacteriană ajustată la etalonul de turbiditate McFarland 0,5 (respectiv $1,5 \times 10^8$ UFC/ml), preparată anterior din culturi bacteriene de 18-24 de ore cultivate pe geloză sânge 5%. Testările au fost efectuate în duplicat. Plăcile au fost acoperite și incubate aerobic timp de 24-48 de ore la temperatura de 37°C. Ulterior, pentru evaluarea gradului de aderență la substratul inert a tulpinilor testate, conținutul fiecărui godeu a fost înlăturat și clătit de cinci ori cu soluție fiziologică sterilă și fixat cu metanol rece timp de 5 minute. După îndepărtarea metanolului, plăcile uscate au fost colorate timp de 30 minute cu soluție de cristal violet 0,1%. După colorare, excesul de colorant a fost spălat cu apă de robinet, iar biofilmul colorat a fost repus în suspensie cu o soluție de acid acetic glacial 33%. Suspensiile astfel obținute au fost utilizate pentru determinarea densității optice (DO), pe baza citirilor spectrofotometrice ale absorbției suspensiilor colorate la 490 nm (A490).

Densitatea optică a cut-offului (ODc) este definită ca media DO a controlului negativ + 3x deviația-standard (DS) a controlului negativ. Formarea biofilmului de tulpinile testate a fost analizată și clasificată pe baza adsorbției de către celule a colorantului cristal violet. Izolatele au fost clasificate în trei categorii: neaderente – densitate optică mai mică decât 0,112, moderat aderențe – densitate optică mai mare de 0,112 și egală sau mai mică decât 0,222, puternic aderențe – densitate optică mai mare de 0,222. Analiza statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul programului *EpilInfo 2000*.

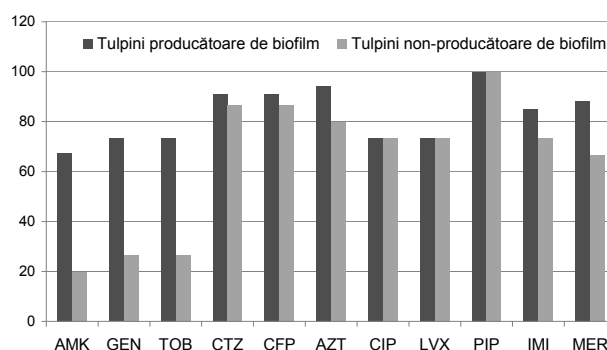
Aspecte etice. Tulpinile utilizate în acest studiu au fost obținute din prelevatele clinice de rutină. Deoarece preluarea probelor nu a implicat contactul direct cu pacientul, consimțământul nu a fost necesar. Permișiunea de a efectua studiul a fost obținută de la șeful laboratorului de microbiologie. Acest studiu a fost realizat cu aprobarea Comitetului de etică (nr. 65 / 12.04.2017) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Republica Moldova.

Rezultate obținute

Am analizat 49 de tulpini de *P. aeruginosa* izolate din ulcere trofice. Testarea sensibilității la antibiotice a bacililor izolați a pus în evidență un număr mare de tulpini cu multiplă rezistență la antibiotice, doar cinci tulpini (10,2%) au fost rezistente la un singur preparat. Dintre cele 49 de tulpini, 44 (89,8%) au prezentat multirezistență la antibiotice. Cel mai ridicat nivel de sensibilitate a tulpinilor de *P. aeruginosa* a fost înregistrat față de aminoglicozide (42,8%). La restul grupelor de preparate a fost atestat un grad înalt de rezistență, după cum urmează: peniciline (100%), cefalosporine (89,8%), monobactame (89,8%), carbapeneme (81,6%) și fluorchinolone (73,5%).

Dintre cele 49 de tulpini *P. aeruginosa* izolate din ulcere trofice, 34 (69,4%) au produs biofilm detectabil (DO>0,112). În ceea ce privește statutul de biofilm, 19 (48,7%) izolate au produs biofilm puternic (DO>0,220), iar 20 (51,3%) au produs biofilm moderat (DO=0,112-0,220). Toate tulpinile de *P. aeruginosa* producătoare de biofilm au prezentat multidrogrezistență (MDR), pe când tulpinile neproducătoare de biofilm au prezentat acest fenomen în proporție de 66,6%.

Conform rezultatelor obținute, tulpinile producătoare de biofilm s-au dovedit a fi mai rezistente la carbapeneme și aminoglicozide decât tulpinile neproducătoare de biofilm. În ceea ce privește rezistența la fluorchinolone și cefalosporine a tulpinilor de *P. aeruginosa* producătoare de biofilm și neproducătoare de biofilm, diferențe nu au fost detectate (*v. figura*).



Rezistența la antibiotice a tulpinilor de P. aeruginosa producătoare de biofilm și neproducătoare de biofilm

Discuții

Biofilmele microbiene sunt implicate în generarea infecțiilor cronice, persistente, greu de tratat din cauza anoxiei și creșterii lente. Actualmente este foarte dificil de indicat tratamente eficiente de eradicare a biofilmelor [7, 9].

P. aeruginosa a apărut ca un patogen principal în infecțiile asociate asistenței medicale, responsabil

pentru infecții severe, în special la persoanele cu imunitatea compromisă. Pe lângă faptul că aceste bacterii posedă o rezistență intrinsecă la numeroase clase de antibiotice, această specie mai are capacitatea de a achiziționa rapid gene de rezistență și de a dezvolta un șir de mecanisme noi de rezistență. Tratatamentul infecțiilor severe cu *P. aeruginosa* multidrogrezistente (MDR) devine extrem de dificil, mai ales la persoanele cu imunitate slabă, care nu tolerează preparatele indicate. Deseori, în terapie este utilizată o combinație dintre aminoglicozide și betalactamine [3].

Aminoglicozidele sunt preparate cu efect bactericid și prezintă sinergie cu betalactaminele împotriva tulpinilor de *P. aeruginosa*. În studiul realizat, rata de rezistență la aminoglicozide a tulpinilor izolate din ulcere trofice a constituit 57,14%. Aceste tulpini au prezentat o sensibilitate mai înaltă la amikacină în comparație cu gentamicina și tobramicina. În studiile efectuate anterior, prevalența rezistenței la aminoglicozide a tulpinilor de *P. aeruginosa* a fost de la 24% la 76,7% [10, 13]. Există diferențe geografice în rata de rezistență a tulpinilor de *P. aeruginosa*, care, probabil, reflectă variația utilizării aminoglicozidelor. În pofida ratei ridicate de rezistență la aminoglicozide, aceste antibiotice sunt considerate încă preparate esențiale antipseudomonas [18].

Similar altor studiilor efectuate, tulpinile de *P. aeruginosa* izolate din ulcere trofice au prezentat un nivel înalt de rezistență la peniciline, cefalosporine și monobactame [15].

Există numeroase rapoarte în care se atestă o tendință de creștere a tulpinilor de *P. aeruginosa* MDR [16], actualmente acestea fiind raportate în întreaga lume [15]. Rata crescută a acestor tulpini multidrogrezistente poate dicta restricții în terapia cu antibiotice. În studiul realizat, prevalența izolatelor MDR a fost de 89,8%. Două studii separate efectuate în Iran [6, 20] au raportat că 30,1% și, , 58,65% din tulpinile de *P. aeruginosa* izolate au prezentat rezistență multiplă la antibiotice. Numărul tulpinilor MDR raportate variază de la țară la țară în funcție de utilizarea antibioticelor în regiune, de aria geografică, de starea socioeconomică, dimensiunea eșantionului, definițiile de MDR și prelevat. Cele expuse confirmă importanța monitorizării apariției tulpinilor MDR.

Carbapenele sunt considerate antibiotice de rezervă pentru tratamentul infecțiilor cu *P. aeruginosa* MDR [14]. Alte studii au arătat că prevalența rezistenței la imipenem a variat de la 2,9% la 61,83% [4, 16]. Rezultatele studiului nostru denotă că 70% din tulpinile de *P. aeruginosa* izolate din ulcere trofice au fost rezistente la imipenem și 86,7% – la meropenem.

Dezvoltarea rezistenței bacteriilor *P. aeruginosa* la carbapeneme reduce eficacitatea acestor antibiotice pentru terapia empirică.

Am constatat o diferență semnificativă între tulpinile MDR și formarea biofilmului ($p < 0,05$). Testarea sensibilității la antibiotice a arătat că rata de rezistență la antimicrobiene a tulpinilor care formează biofilm a fost mai mare decât rata la tulpinile ce nu formează biofilm. În studiul efectuat, tulpinile de *P. aeruginosa* producătoare de biofilm au prezentat o rezistență mai înaltă la β -lactame și aminoglicozide decât cele neproducătoare de biofilm. Aceasta se explică prin caracteristicile fiziologice specifice biofilmelor: producerea de β -lactamaze și aminotransferaze, expresia pompelor de eflux, penetrarea restricționată a antibioticelor, transferul genelor de virulență, limitarea nutrienților și o stare de creștere lentă, care joacă un rol esențial în dezvoltarea rezistenței microorganismelor din biofilm la antimicrobiene [7].

Conform unor studii, bacteriile producătoare de biofilm sunt de la 10 până la 1000 de ori mai rezistente la antimicrobiene decât celulele planctonice [2]. Aceasta poate fi una din explicațiile motivului pentru care există o rată mai mare de eșec în eradicarea infecțiilor legate de biofilm.

Terapia de eradicare a infecțiilor persistente cu formare de biofilm este o provocare. O înțelegere mai bună a organizării și a structurii biofilmelor poate contribui la obținerea unor preparate noi care vizează distrugerea biofilmelor.

Concluzii

Tulpinile de *P. aeruginosa* izolate din ulcere trofice infectate posedă o capacitate înaltă de formare a biofilmelor. Acest studiu atestă un nivel ridicat de rezistență la antibiotice, inclusiv rezistență multiplă, a tulpinilor producătoare de biofilm. Supravegherea regulată a formării de biofilme de către *P. aeruginosa* și a profilului lor de rezistență la antibiotice poate influența pozitiv managementul pacienților cu ulcer trofic. Optimizarea terapiei curative și profilactice prin elaborarea unor ghiduri pe baza unor studii asupra sensibilității tulpinilor circulante poate duce la scăderea ratei rezistenței la antibiotice sau, cel puțin, la stoparea creșterii acesteia.

Cunoașterea toleranței la antibiotice, specifice biofilmelor, în complex cu dinamica evoluției rezistenței la antibiotice va constitui, în cele din urmă, o bază pentru dezvoltarea remediilor terapeutice utilizate pentru eradicarea infecțiilor cronice datorate formării biofilmelor.

Bibliografie

1. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 9.0. 2019.
2. Abidi S., Sherwani S., Siddiqui T., et al. Drug resistance profile and biofilm forming potential of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from contact lenses in Karachi-Pakistan. In: *BMC ophthalmology*, 2013, nr. 13(1), p. 57.
3. Akhi M.T., Ghotaslou R., Beheshtirouy S., et al. Antibiotic susceptibility pattern of aerobic and anaerobic bacteria isolated from surgical site infection of hospitalized patients, Jundishapur. In: *Jundishapur journal of microbiology*, 2015, nr. 8(7): e20309. doi: 10.5812/jjm.20309v2
4. Bahar M., Jamali S., Samadikuchaksaraei A. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains carry metallo- β -lactamase gene bla VIM in a level I Iranian burn hospital. In: *Burns*, 2010, nr. 36(6), pp. 826-830.
5. D'Journo X., Rolain J., Doddoli C., et al. Airways colonization's in patients undergoing lung cancer surgery. In: *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2011, nr. 40(2), pp. 309-319.
6. Ghadaksaz A., Fooladi A., Hosseini H., Amin M. The prevalence of some *Pseudomonas* virulence genes related to biofilm formation and alginate production among clinical isolates. In: *Journal of Applied Biomedicine*, 2015, nr. 13(1), pp. 61-68.
7. Ghotaslou R., Salahi B. Effects of oxygen on *in-vitro* biofilm formation and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Pharmaceutical Sciences*, 2013, nr. 19(3), p. 96.
8. Grant S., Hung D. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. In: *Virulence*, 2013, nr. 4, pp. 273-283.
9. Hakibaie M., Forootanfar H., Golkari Y., et al. Antibiofilm activity of biogenic selenium nanoparticles and selenium dioxide against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Proteus mirabilis*. In: *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2015, nr. 29, pp. 235-241.
10. Japoni A., Alborzi A., Kalani M., et al. Susceptibility patterns and cross-resistance of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients in the South of Iran. In: *Burns*, 2006, nr. 32(3), pp. 343-347.
11. Jneida J., Lavigne J., La Scolaa B., Cassir. N. The diabetic foot microbiota: A review. In: *Human Microbiome Journal*, 2017, nr. 5(6), pp. 1-6.
12. Magiorakos A., Srinivasan A., Carey R., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. In: *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, nr. 18, pp. 268-281.
13. Mansoor K., Tanvir S., Shariq A., et al. Frequency and susceptibility pattern of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in isolates of patients from a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. In: *European Journal of Biotechnology and Bioscience*, 2015, nr. 3(5), pp. 33-36.
14. Meletis G., Exindari M., Vavatsi N., et al. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Hippokratia*, 2012, nr. 16(4), pp. 303-307.
15. Memar M., Pormehrali R., Alizadeh N., et al. Colistin, an option for treatment of multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Physiology and Pharmacology*, 2016, nr. 20(2), pp. 130-136.
16. Nikbin V., Abdi-Ali A., Feizabadi M., Gharavi S. Pulsed field gel electrophoresis & plasmid profile of *Pseudomonas aeruginosa* at two hospitals in Tehran, Iran. In: *Indian Journal of Medical Research*, 2007, nr. 126(2), p. 146.
17. O'Toole G. Microtiter dish biofilm formation assay. In: *Journal of Visualized Experiments*, 2011, nr. (47), p. 2437.
18. Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, 2005, nr. 49(2), pp. 479-487.
19. Vojtová V., Kolár M., Hricová K., et al. Antibiotic utilization and *Pseudomonas aeruginosa* resistance in intensive care units. In: *New Microbiologica*, 2011, nr. 34(3), pp. 291-298.
20. Yekani M., Memar M., Alizadeh N., et al. Antibiotic resistance patterns of biofilm-forming *Pseudomonas aeruginosa* isolates from mechanically ventilated patients. In: *Int. J. Sci. Stud.*, 2017, nr. 5(5), pp. 1-5.

Greta Bălan, dr. șt. med., conf. Univ.,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069186619,
e-mail: greta.balan@usmf.md

CZU: 613.2: 616.94

SĂNĂTATEA ORGANISMULUI ÎN FUNCȚIE DE NIVELUL STREPTOCOCILOR INTESTINALI

Victoria BOGDAN,

Academia de Științe a Moldovei, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Rezumat

A fost stabilit faptul că microorganismele familiei Streptococcaceae, izolate din conținutul intestinal uman și animal, aparțin la trei genuri. Determinarea cotei lor procentuale a demonstrat prevalența streptococilor din genul *Enterococcus*, care a atins nivelul de 74,17%, pe locul doi au fost cei din genul *Lactococcus*, constituind 13,18%, pe locul trei aflându-se cei din genul *Streptococcus* – 12,63%, comparativ cu numărul total de tulpini izolate. Experimentele a două serii au demonstrat dependența sănătății organismului de numărul de streptococi în intestin. S-a confirmat că modificările patologice ale nivelului streptococilor intestinali, caracteristice vârstei timpurii postnatale, necesită măsuri medicale specifice, care ar contribui la recuperarea optimă a valorii numerice a acestora și a sănătății organismului.

Cuvinte-cheie: microorganism, cotă procentuală, sănătatea organismului, streptococi intestinali, modificare patologică