

9. Lu J., Zheng H., Guo X., et al. *Elucidation of echovirus 30's origin and transmission during the 2012 aseptic meningitis outbreak in Guangdong, China, through continuing environmental surveillance*. In: Appl. Environ. Microbiol., 2015, nr. 81, pp. 2311–2319. doi:10.1128/AEM.03200-14
10. S.C.M. de Crom, J.W.A. Rossen, A.M. van Furth, C.C. Obihara. *Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview*. In: Eur. J. Pediatr., 2016, nr. 175, pp. 1023–1029.
11. Tao Z. et al. *Intercity spread of echovirus 6 in Shandong Province, China: application of environmental surveillance in tracing circulating enteroviruses*. In: Appl. Environ. Microbiol., 2012, nr. 78, pp. 6946–6953.
12. Theodore Tulchinsky H., Asad Ramlawi, Ziad Abdeen, et al. *Polio lessons 2013: Israel, the West Bank, and Gaza*. In: Lancet, 2013, nr. 382(9905), pp. 1611–1612.
13. Wang H. et al. *Environmental surveillance of human enteroviruses in Shandong Province, China, 2008–2012: serotypes, temporal fluctuation and molecular epidemiology*. In: Appl. Environ. Microbiol., 2014, nr. 80, pp. 4683–4691.
14. WHO Regional Office for Europe and the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Enterovirus surveillance guidelines*. Guidelines for enterovirus surveillance in support of the Polio Eradication Initiative. 2015. 46 p. ISBN 978 92 890 5081 4. [citat 04.04.2019]. Disponibil: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/enterovirus-surveillance-guidelines.-guidelines-for-enterovirus-surveillance-in-support-of-the-polio-eradication-initiative>
15. WHO (Global Alert and Response – GAR). *Poliovirus detected from environmental samples in Israel*. June 2013. [citat 07.04.2019]. Disponibil: http://www.who.int/csr/don/2013_06_03/en/index.html
16. WHO (Global Alert and Response – GAR). *Poliovirus detected from environmental samples in Israel - update*. July 2013. [citat 07.04.2019]. Disponibil: https://www.who.int/csr/don/2013_07_15/en/
17. Yoshida H. et al. *Prevalence of vaccine-derived polioviruses in the environment*. In: J. Gen. Virol., 2002, nr. 83, pp. 1107–1111.
18. Zexin Tao, Zhongtang Wang, Xiaojuan Lin, et al. *One-year Survey of human enteroviruses from sewage and the factors affecting virus adsorption to the suspended solids*. In: Sci. Rep., 2016, nr. 6: 31474. doi: 10.1038/srep31474
19. Ворошилова М К *Энтеровирусные инфекции человека*. Москва, 1979.

Mariana Apostol,

Agenția Națională pentru Sănătate Publică,
tel.: 022729611; 069164615,
e-mail: mariana.apostol@ansp.md

CZU: 613.2: 616.94

CONSIDERAȚII ACTUALE PRIVIND DIVERSITATEA ȘI ROLUL BACTERIEI ESCHERICHIA COLI ÎN MICROBIOMUL INTESTINAL

Laurenția ARTIOMOV,

Academia de Științe a Moldovei, Institutul de Fiziologie și
Sanocreatologie

Rezumat

Organismul uman este un ecosistem complex și coexistă cu o comunitate invizibilă, extrem de complexă, de microorganisme. Escherichia coli, numărul cărora printre alți reprezentanți ai microflorei intestinale nu depășește 1%, joacă un rol crucial în funcționarea tractului gastrointestinal. Acest articol reprezintă o trecere în revistă a surselor bibliografice care abordează importanța bacteriei Escherichia coli din microbiomul intestinal pentru organismul uman. Studiul reflectă subiectele diversității tulpinilor de Escherichia coli, corelațiile lor cu anumite patologii, contribuția tulpinilor comensale de Escherichia coli în menținerea sănătății. În acest articol de sinteză discutăm și despre legăturile dintre Escherichia coli și compoziția rației alimentare.

Cuvinte-cheie: Escherichia coli, microbiom, sănătate, boli, rație alimentară

Summary

Current considerations regarding the diversity and role of Escherichia coli bacteria in the intestinal microbiome

The human organism is a complex ecosystem and coexists with an invisible, extremely complex community of microorganisms. Escherichia coli, the number of which, among other representatives of intestinal microflora, does not exceed 1%, play a crucial role in the functioning of the gastrointestinal tract. This article is a review of bibliographic sources addressing the importance of Escherichia coli bacteria from the intestinal microbiome for the human body. The paper reflects the diversity of Escherichia coli strains, their correlations with certain pathologies, and the contribution of commensal Escherichia coli strains to the maintenance of health. In this article we also discuss the links between Escherichia coli and the composition of food ration.

Keywords: Escherichia coli, microbiome, health, diseases, food ration

Резюме

Актуальные соображения по разнообразию и роли бактерии Escherichia coli в микробиоме кишечника

Организм человека представляет собой сложную экосистему и сосуществует с невидимым, чрезвычайно сложным сообществом микроорганизмов. Бактерии Escherichia coli, количество которых, среди прочих представителей кишечной микрофлоры, не превы-

iaet 1%, играют важную роль в функционировании желудочно-кишечного тракта. Эта статья является обзором библиографических источников, посвященных важности бактерий *Escherichia coli* из состава кишечного микробиома для организма человека. В исследовании отражено разнообразие штаммов *Escherichia coli*, их корреляции с определенными патологиями, вклад штаммов *Escherichia coli* в поддержание здоровья. В этой статье мы также обсуждаем связь между кишечной палочкой и составом пищевого рациона.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, микробиом, здоровье, болезни, рацион питания

Introducere

Mai mult de 65 milioane de ani de coevoluție a mamiferelor cu microorganismele a dus la interdependența lor. Ca rezultat, microbiota intestinală joacă un rol critic în maturizarea și formarea continuă a răspunsului imun. Datorită diverselor roluri funcționale ale microbiotei intestinale, nu este surprinzător faptul că microorganismele sunt punctul central al cercetării într-o gamă largă de boli cronice, incluzând cancerul și bolile cu componente inflamatorii, metabolice, cardiovasculare, autoimune, neurologice și psihiatrice [14].

Bacteriile genului *Escherichia* sunt bacili mobili gramnegativi, microorganisme condiționat patogene, incluse în familia *Enterobacteriaceae*. *Escherichia coli* este o singură specie constând din mai multe biotipuri, dintre care unele sunt comensale, colonizatori comuni ai mamiferelor, și altele care provoacă boli. Bacilii intestinali sunt principalii competitori ai microflorei patogene condiționate în colonizarea intestinelor. *Escherichia coli* consumă oxigenul din lumenul intestinal, care este dăunător bifidobacteriilor benefice pentru om, produce un șir de vitamine necesare omului (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, K), participă la metabolismul colesterolului, bilirubinei, colinei, acizilor biliari și acizilor grași, afectează absorbția de fier și calciu. Bacilii intestinali apar în intestinul uman în primele zile după naștere și persistă pe tot parcursul vieții la un nivel de 106-108 UFC/g de conținut de colon [21].

Specia *Escherichia coli* include diverse tulpini comensale sau patogene, prezența cărora în microbiomul intestinal uman este influențată de diverși factori: particularitățile macroorganismului colonizat, relațiile cu alte microorganisme din microbiom, componența rației alimentare ș.a.

Scopul acestui articol este trecerea în revistă a surselor bibliografice care abordează importanța bacteriilor *Escherichia coli* din microbiomul intestinal pentru organismul uman.

Material și metode

Pentru a realiza sinteza bibliografică cu privire la diversitatea și rolul bacteriilor speciei *Escherichia coli* în microbiomul intestinal, a fost efectuată o căutare sistematică la acest subiect în bazele de date *PubMed* și *Google Scholar*.

Pentru căutare s-au folosit combinații adecvate dintre cuvintele-cheie: *Escherichia coli: tulpini comensale și patogene, microbiom intestinal, rație alimentară, sănătate, patologii* în limbile engleză, franceză, rusă și română. În analiza surselor bibliografice au fost incluse studii ce conțin date empirice. Au fost selectate și analizate articole ce abordează diversitatea tulpinilor comensale sau patogene de *Escherichia coli*, potențialul terapeutic al tulpinilor comensale, contribuția lor la stabilirea unui microbiom sănătos, relațiile dintre tulpinile patogene ale *Escherichia coli* și unele patologii (cancer, boli inflamatorii ale intestinului etc.), compoziția rației alimentare în modularea rolului acestor bacterii în microbiomul intestinal.

Rezultate și discuții

Diversitatea tulpinilor de *Escherichia coli* în microflora intestinală și relația lor cu anumite patologii

Numărul, varietatea genetică și distribuirea *Escherichia coli* este influențată de diverse particularități ale gazdei. Într-un studiu al vertebratelor care trăiesc în Australia, Gordon D. și Cowling A. [8] au demonstrat că probabilitatea de a detecta *Escherichia coli* la mamifere a fost dependentă de masa corporală și de dieta gazdei. *E. coli* a fost mai probabil să fie identificată la gazdele omnivore și erbivore, și este mai puțin probabil să fie izolată de la gazdele carnivore. Probabilitatea de a detecta *E. coli* într-o gazdă a crescut odată cu masa corporală a gazdei.

În cazul disbacteriozelor, scade numărul bacteriilor *Escherichia coli* comensale și crește numărul și diversitatea tulpinilor patogene ale acestei specii. Un grup de cercetători ruși [28] au stabilit în cadrul studiului disbacteriozei că tulpinile hemolitice *E. coli Hly +* sunt mai frecvente la copii decât la adulți, iar cel mai mare procent de bacili intestinali hemolitici s-a detectat la copiii sub vârsta de un an. A fost descoperită relația dintre creșterea populației de *Escherichia coli* hemolitică și scăderea populației de bifidobacterii.

Pacienții cu boli inflamatorii ale intestinului cu mutația NOD2, care stimulează o reacție imună la recunoașterea unui peptidoglican din peretele celular al bacteriilor, au modificări semnificative în structura microbiomului intestinal, inclusiv scăderea

numărului de *Faecalibacterium* și creșterea numărului de *Escherichia* [10].

Cercetătorii Looft T. și Allen H.K. [13] au demonstrat că o serie de antibiotice conduc la o creștere mare a numărului *Escherichia coli*. Întrucât sporirea prezenței *Enterobacteriaceae* este o caracteristică distinctă a inflamației intestinale și a stresului oxidativ, relația dintre compoziția microbiană, inflamație și utilizarea antibioticelor constituie un subiect important pentru cercetări în viitor.

Un grup de savanți ucraineni [27] au studiat modificările microflorei în bolile inflamatorii și funcționale intestinale și au elaborat metode de corectare a acestora. În urma cercetărilor s-a constatat că la 29,3% din pacienții cu sindrom intestinului iritabil s-a înregistrat prezența *E. coli* cu proprietăți fermentative diminuate, iar la 35,4% era prezentă *E. coli* hemolitică, ceea ce este mai mult decât norma. Aceste modificări au loc pe fondul scăderii numărului bacteriilor microflorei obligative. Modificări ale microbiocenozelor intestinale cu diferit grad de severitate sunt observate atât la pacienții cu sindrom intestinului iritabil, cât și la cei cu alte boli inflamatoare ale intestinului și pot fi corectate utilizând un probiotic eficient – *Spasmolac*, ce conține tulpina *Lactobacillus plantarum*, datorită efectului pozitiv asupra metabolismului, producției de mucină, rezistenței la colonizare, precum și optimizării componentei imune protectoare a barierei mucoase intestinale.

În ultimele decenii, *Escherichia coli*, în special tipul patologic *E. coli* *invaziv* (*Ei coli*), a fost implicat în patogeneza bolii inflamatorii intestinale [16]. Bacteriile *E. coli* *aderente* au prevalat în izolatele din mucoasa ileală a pacienților cu boala Crohn. O proprietate a acestor tulpini este capacitatea de a adera și de a invada celulele epiteliale intestinale, precum și de a se replica în macrofage; prin urmare, au fost clasificate ca un nou grup patogen specific de *E. coli*, numit *E. coli* *aderent-invazivă* (*AIEC*).

Tulpinile *AIEC* sunt considerate a fi patobionți, deoarece provoacă boli inflamatorii din cauza evoluției adaptive a genomului lor într-o gazdă specifică și susceptibilă [17]. Spre deosebire de agenții patogeni oportuniști, influența patobiontului asupra gazdei are loc indirect, prin stimularea sistemului imunitar [9].

Un studiu al cercetătorilor Gareau M.G., Sherman P.M ș.a. [7], efectuat pe gemeni, a demonstrat asocierea fenotipului bolii Crohn ileale cu o abundență redusă a bacteriei comensale *Faecalibacterium prausnitzii* și o abundență crescută a speciei *Escherichia coli*. Pentru ameliorarea stării pacienților și modularea directă a sistemului imunitar intestinal,

cercetătorii au folosit cu succes ca *probiotic designer* o tulpină *Lactobacillus lactis*, care a fost proiectată pentru a produce IL-10 local în colon.

***Escherichia coli* și cancerul**

În timpul infecțiilor patogene, când microbiomele intestinale sunt afectate de disbioză, agenții patogeni bacterieni se pot extinde și eliberează o cantitate mare de toxine care, la rândul lor, provoacă fracturi în ADN-ul gazdei, conducând astfel la instabilitatea genomică, inițierea și progresarea tumorii la celulele predispușe [4, 6, 25]. Acesta este cazul toxinelor colibactină și citoletal (CDT), produse atât de *Escherichia coli*, cât și prin activitatea ADN-azei. Odată eliberate în apropierea epitelului gastrointestinal, toxinele generează fracturi de ADN în interiorul celulelor epiteliale ale gazdei, provocând astfel stoparea ciclului celular tranzitoriu, permițând apariția cromozomilor inelari, a punților de anafazice, a mutațiilor genomice și, în final, conducând la formarea tumorilor. Prin urmare, colonizarea colonului cu aceste *E. coli* toxicogene poate conduce la dezvoltarea cancerului colorectal sporadic.

Legătura dintre microbiom și cancerul colorectal a fost abordată și de Bultman S.J. [2]. Autorul susține că fibrele alimentare, carnea roșie, grăsimile animale au efecte deosebit de puternice asupra structurii microbiomului și influențează diferit riscul de cancer colorectal. Schimbările de durată în dieta noastră influențează cancerul colorectal prin modificări ale microbiomului. Într-adevăr, studiile microbiomului uman au demonstrat că diversitatea bacteriană este scăzută atât în cancerul colorectal, cât și în bolile inflamatorii ale intestinului, iar acest fenomen se numește *disbioză*. Tulpinile *Escherichia coli* care conțin o insulă de patogenitate *Pks*, *Fusobacterium nucleatum* și *Providencia*, sunt suprareprezentate în cancerul colorectal, în timp ce lactobaciliile, bacteriile producătoare de butirat și bacterii precum *Roseburia* și *Faecalibacterium* sunt subreprezentate [2].

Contribuțiile *Escherichia coli* la menținerea sănătății

Escherichia coli este o singură specie constând din mai multe biotipuri, dintre care unele sunt comensale, iar altele provoacă boli. Oamenii sunt colonizați în medie cu cinci biotipuri comensale și se crede că acestea servesc drept barieră în calea infecției cu agenți patogeni. Studiile anterioare au arătat că precolonizarea cu o combinație din trei biotipuri comensale ale *E. coli* previne colonizarea cu *E. coli* *O157:H7* la șoareci [12].

Maltby R. și coaut. [15] au studiat biotipul comensal *E. coli* *HS*, care este cunoscut pentru colonizarea cu succes a oamenilor în doze mari fără efecte adverse, și *E. coli* *Nissle 1917* – o tulpină comensală

umană utilizată în Europa pentru a preveni diareea călătorului. Cercetătorii au presupus că biotipurile comensale ar putea exercita o rezistență la colonizare prin consumul de nutrimenti necesari pentru colonizarea *E. coli* O157: H7, prevenind astfel începutul infecției. Aceste două biotipuri comensale (*E. coli* HS și *E. coli* Nissle 1917) utilizează cinci zaharuri, care sunt cele mai importante pentru colonizarea cu *E. coli* EDL 933 patogenă – o tulpină a O157: H7. Rezultatele susțin un model în care *E. coli* patogene invadatoare trebuie să concureze cu microbiota intestinală pentru a obține nutrimentele necesare colonizării și stabilirii infecției; în consecință, rezultatul provocării este determinat de capacitatea microbiotei native de a consuma substanțele nutritive necesare agentului patogen.

Escherichia coli Nissle 1917 este o tulpină de *E. coli* care a fost izolată din fecalele unui soldat german în 1917 de către cercetătorul german Alfred Nissle. De atunci a fost studiată pe scară largă ca probiotic și se conține în câteva probiotice comercializate [19]. *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) dezvoltă activitate antagonistă împotriva enterobacteriilor cum ar fi *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica* și *Vibrio cholerae*, împiedică invazia bacteriei *Salmonella typhimurium* în celulele intestinale, inhibă adeziunea și invazia *E. coli* aderent-invazive și reduce concentrațiile de constituenți ai microflorei colonului asociate cu mucoasă la pacienții cu colită ulcerosă [11].

Având în vedere interacțiunea strânsă dintre microorganismele intestinului și imunitatea gazdei, multe eforturi [5] s-au concentrat pe izolarea speciilor microbiene intestinale umane cu potențial terapeutic. În zona *metabolismului*, studiile sugerează că proteinele secretate de *Escherichia coli*, inclusiv *ClpB* (o proteină chaperone și o mimetică a hormonului alfa de stimulare a melanocitului), afectează consumul de alimente și modelele de alimentație la rozătoare. Proteinele produse de *E. coli* stimulează hormonii intestinali *peptida asemănătoare glucagonului 1* (un hormon antihyperglicemic puternic) și *peptida YY* (produsă în ileon ca răspuns la hrănire) și activează căile anorexigenice în creier, stimulându-le pe cele care mediază saturația [1]. Tulpinile comensale de *Escherichia coli* modificate genetic pot avea de asemenea un rol în viitoarea terapie mediată de microbiom [24].

Într-un cadru preclinic, o tulpină de *E. coli* a fost manipulată genetic pentru biosinteza precursorilor de *N-acil-etanolamide anorexigene*, care sunt produși în ileon ca răspuns la hrănire și servesc la reducerea aportului alimentar și, prin urmare, a obezității. Introducerea acestei tulpini modificate

genetic la șoarecii obișnuiți hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi a determinat o scădere a consumului de alimente, o rată metabolică bazală crescută și o pierdere pronunțată de adipozitate, care a durat timp de patru săptămâni după întreruperea administrării suplimentelor bacteriene [3].

Vatanen T. și coaut. [22] consideră că anume colonizarea timpurie a intestinului copiilor cu *Escherichia coli* comensală contribuie la formarea unui sistem imun puternic. La sugarii din Finlanda și Estonia domină speciile de *Bacteroides* și în aceste țări bolile autoimune cu debut timpuriu sunt frecvente.

E coli și compoziția rației alimentare

Microbii ce locuiesc în tractul nostru gastrointestinal cuprind o comunitate dinamică care se schimbă pe tot parcursul vieții unui individ. Primii ani ai vârstei fragede și ai copilăriei sunt caracterizați de o stare microbială care a fost descrisă ca fiind "haotică" din cauza fluctuațiilor rapide și dramatice observate. După stabilirea unor modele alimentare durabile, microbiota adulților rămâne relativ neschimbată; totuși, modificările semnificative ale greutății au fost asociate cu o cantitate mai mare de instabilitate microbială. Astfel, factorii legați de alimentație, inclusiv utilizarea intensă a produselor farmaceutice și schimbările în dietă, joacă, probabil, un rol important în modelarea comunităților microbiene care trăiesc în intestinul vârstnicilor [20, 23].

Un important factor de modulare a microbiomului intestinal sunt fibrele alimentare. Respectarea pe termen lung a unei diete bogate în fibre din fructe și legume, tipice pentru cei crescuți într-o comunitate agrară rurală, este asociată cu o diversitate mai mare a microbiotei fecale. Această componență a rației alimentare duce la predominarea grupului *Prevotella* asupra *Bacteroides*, în contrast cu microbiota fecală a celor care trăiesc în societățile occidentale.

Dieta occidentală, bogată în grăsimi animale, cu conținut înalt de zahăr (de obicei, cu puține fibre din fructe și legume), scade numărul *Firmicutes* potențial benefice (cum ar fi grupele *Roseburia* / *Eubacterium* și *Faecalibacterium spp.*, care fermentează polizaharidele din alimentele de origine vegetală până la acizi grași cu catenă scurtă cu acțiune benefică) și stimulează creșterea numărului bacteriilor din fillumul *Proteobacteria* (inclusiv a patogenilor și patobionților intestinali asociați mucoaselor, cum ar fi *E. coli* aderent-invazivă) [18].

Rezultatele studiului activității antibacteriene a uleiurilor esențiale din două specii de *Thymus* (Colecția din mai 2010) demonstrează că uleiul esențial din *Thymus guyonii* are cel mai bun efect bactericid pentru cele opt tulpini bacteriene studiate, inclusiv EHEC: *Escherichia coli* enterohemora-

gică ATCC EDL933 (O157: H7), ETEC: *Escherichia coli enterotoxigenică* ATCC H10407, EIEC: *Escherichia coli enteroinvazivă* ATCC 11741, EPEC: *Escherichia coli enteropatogenă* ATCC 2348/69 (O127: H6), EAEC: *Escherichia coli enteroagregativă* ATCC 17-2 [26].

Datele actuale sugerează că și compoziția rației alimentare este un factor important în dezvoltarea microbiomului intestinal și ar putea servi ca mijloc de intervenție terapeutică pentru prevenirea unor boli. Studiile care leagă compoziția și funcția microbiomului intestinului cu dezvoltarea bolilor demonstrează necesitatea unei înțelegeri mai bune a dinamicii microbiomului.

Concluzii

Deși tulpinile patogene ale *Escherichia coli* au fost investigate pe scară largă, puține studii s-au concentrat asupra tulpinilor comensale. Din aceste considerente, este necesar să se descrie forțele ecologice și evolutive care modelează structura populației tulpinilor comensale ale *Escherichia coli*, deoarece presiunile selective în habitatele tulpinilor comensale pot promova apariția factorilor de virulență și a rezistenței la antibiotice, făcând tulpinile *E. coli* comensale rezervoare de tulpini virulente.

Disbioza intestinală și dezvoltarea ulterioară a populațiilor patogene (inclusiv ale *Escherichia coli*) în microbiota intestinului pot provoca o mare varietate de patologii, chiar și în locații îndepărtate de intestin.

Tulpinile comensale de *Escherichia coli*, inclusiv cele modificate genetic, pot avea de asemenea, în viitor, un rol în terapiile mediate de microbiom.

Modificarea rației alimentare provoacă schimbări ale microbiomului intestinal, iar aceste schimbări pot avea o utilitate terapeutică semnificativă.

Bibliografie

1. Breton J., Tennoune N., Lucas N., et al. Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. In: *Cell. Metab.*, 2016; vol. 23, pp. 324-334.
2. Bultman S.J. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer. In: *Molecular nutrition and food research*, 2017; vol. 61, nr. 1: 1500902.
3. Chen Z., Guo L., Zhang Y., et al. Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. In: *J. Clin. Invest.*, 2014; vol. 124, pp. 3391-3406.
4. Cuevas-Ramos G., Petit C.R., Marcq I., et al. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010; vol. 107, nr. 25, pp. 1537-1542.
5. Dasgupta S., Erturk-Hasdemir D., Ochoa-Reparaz J., et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate antiinflammatory responses to a gut commensal molecule via both innate and adaptive mechanisms. In: *Cell. Host. Microbe*, 2014; vol. 15, pp. 413-423.

6. Frisan T. Bacterial genotoxins: The long journey to the nucleus of mammalian cells. In: *Biochim. Biophys. Acta*, 2016; vol. 1858, nr. 3. pp. 567-575.
7. Gareau M.G., Sherman P.M., Walker W.A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. In: *Nature reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2010; vol. 7, nr. 9, pp. 514-523.
8. Gordon D.M., Cowling A. The distribution and genetic structure of *Escherichia coli* in Australian vertebrates: host and geographic effects. In: *Microbiology*, 2003; vol. 149, pp. 3575-3586.
9. Hornef M. Pathogens, commensal symbionts, and pathobionts: discovery and functional effects on the host. In: *ILAR Journal*, 2015; vol. 56, pp. 159-162.
10. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. In: *Gastroenterology*, 2014. vol. 146, nr. 6, pp. 1489-1499.
11. Kruis W., Frič P., Pokrotnieks J., et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. In: *Gut*, 2004; vol. 53, nr. 11, pp. 1617-1623.
12. Leatham M.P., Banerjee S., Autieri S.M., et al. Precolonized human commensal *Escherichia coli* strains serve as a barrier to *E. coli* O157:H7 growth in the streptomycin-treated mouse intestine. In: *Infection and immunity*, 2009; vol. 77, pp. 2876-2886.
13. Looft T., Allen H.K. Collateral effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes. In: *Gut Microbes*, 2012, vol. 3, pp. 463-467.
14. Lynch S.V., Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. In: *New England Journal of Medicine*, 2016; vol. 375, nr. 24, pp. 2369-2379.
15. Maltby R., Leatham-Jensen M.P., Gibson T., et al. Nutritional basis for colonization resistance by human commensal *Escherichia coli* strains HS and Nissle 1917 against *E. coli* O157: H7 in the mouse intestine. In: *PloS one*, 2013; vol. 8, nr. 1: e53957.
16. Palmela C., Chevarin C., Xu Z., et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. In: *Gut*, 2018; vol. 67, nr. 3, pp. 574-587.
17. Schippa S., Iebba V., Totino V., et al. A potential role of *Escherichia coli* pathobionts in the pathogenesis of pediatric inflammatory bowel disease. In: *Can. J. Microbiol.*, 2012; vol. 58, pp. 426-432.
18. Simpson H.L., Campbell B.J. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2015; vol. 47, pp. 158-179.
19. Sonnenborn U. *Escherichia coli* strain Nissle 1917-from bench to bedside and back: history of a special *Escherichia coli* strain with probiotic properties. In: *FEMS Microbiology Letters*, 2016; vol. 363, nr. 19, p. 212.
20. Strutinschi T., Timoșco M. Rolul factorului alimentar în menținerea microbiocenozei intestinale și sănătății organismului. In: *Buletinul AȘM. Științele vieții*, 2015; nr. 3(327), pp. 44-49.
21. Tenaillon O., Skurnik D., Picard B., Denamur E. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. In: *Nature Reviews Microbiology*, 2010; vol. 8, nr. 3, p. 207.
22. Vatanen T., Kostic A.D., d'Hennezel E., et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. In: *Cell*, 2016; vol. 165, nr. 4, pp. 842-853.

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