

Utilizarea biocidelor în domeniul veterinar Use of biocides in the veterinary field

Romeo T. Cristina
FMV Timisoara

romeocristina@usvt.ro

Cuvinte cheie: micro-ghid, biocide, uz veterinar
Keywords: micro-guide, biocides, veterinary use

Rezumat

Prezentul material face parte din ciclul de cursuri de educație continuă dedicate colegilor medici veterinari din cadrul SNEC / 2024. Sunt prezentate definiția, clasificarea și evoluția legislației domeniului biocidelor, sfaturi și recomandări pentru utilizarea eficientă și sigură a biocidelor precum și ce ar trebui să reținem în materie de sanitație și dezinfectanți biocizi. În partea a doua sunt prezentate câteva exemple de substanțe/grupe biocide cu utilizare în domeniul veterinar, precum și diferite mecanisme de acțiune atribuite pesticidelor clasice și modern (ex. Repelenții, Sterilizarea insectelor, Feromonii (substanțele atrăcătoare), Chitin – inhibitorii, Bacteriile insecticide, Baculovirusurile, Sinergizantii de insecticide, Producții de fermentație, Fenilpirazoli. Mai sunt prezentate și mecanismele evoluției rezistenței la pesticide.

Abstract

This material is part of the cycle of continuing education courses dedicated to fellow veterinarians within SNEC / 2024. The definition, classification and evolution of the legislation in the field of biocides are presented, tips and recommendations for the efficient and safe use of biocides as well as what we should remember in terms of sanitation and biocidal disinfectants. The second part presents some examples of biocidal substances/groups used in the veterinary field, as well as different mechanisms of action attributed to classical and modern pesticides (e.g. Repellents, Insect sterilization, Pheromones (attractants), Chitin - inhibitors, Insecticidal bacteria, Baculoviruses, Insecticide synergists, Fermentation products, Phenylpyrazoles. The mechanisms of the evolution of pesticide resistance are also presented.

Definiții

În U.E. „substanță chimică sau un microorganism destinat să distrugă, să descurajeze, să facă inofensiv sau să exercite un efect de control asupra oricărui organism dăunător”.

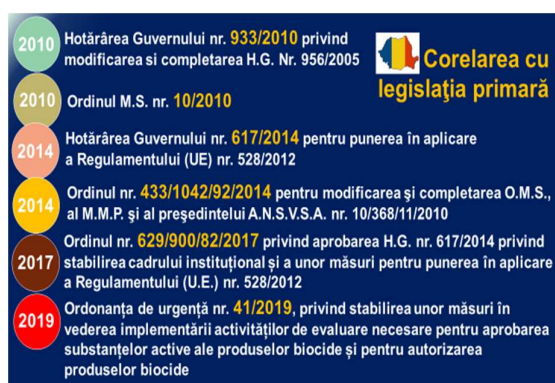
În SUA (Environment Protection Agency) „... un grup divers de substanțe otrăvitoare, inclusiv conservanți, insecticide, dezinfectanți și pesticide utilizate pt. controlul organismelor care sunt dăunătoare sănătății umane / animale sau care provoacă daune la produsele naturale sau manufacturate.

Ce sunt biocidele?

Molecule care împiedică înmulțirea / răspândirea microorganismelor pe diferite tipuri de suprafețe de contact, inclusiv pe pielea omului și animalelor.

Utilizarea biocidelor este reglementată în U.E.!

Autoritățile evaluează riscurile utilizării unui biocid înainte de a decide comercializarea produsului pe piață. Dezinfectanții nu prezintă în totalitate caracteristicile produselor biocide și, implicit, nu au aceeași eficiență,



1. Principalele categorii de biocide

European Chemicals Agency (ECHA), clasifică biocidele, în patru mari categorii:

- Dezinfectante și produse biocide generale
- Conservanții
- Produsele de combaterea dăunătorilor
- Alte produse biocide

a). Dezinfectanții

Produse utilizate în general pentru dezinfectarea unităților sanitare, clinici, cabinete medicale și chiar spitale.

Acestea sunt reglementate și autorizate de către autoritățile competente, care evaluează riscurile asociate utilizării lor înainte de a le permite pe piață.

Produsele biocide sunt concepute pentru a proteja oamenii și mediul împotriva microorganismelor patogene și, în același timp, să respecte standardele stricte de siguranță și eficacitate.

b). Conservanții

Conservanții sunt produse chimice utilizate pentru a preveni dezvoltarea și creșterea microorganismelor, algelor și a altor organisme nedorite pe diverse suprafețe și echipamente.

Aceștia joacă un rol esențial în menținerea integrității și durabilității materialelor, precum și în prevenirea contaminării și deteriorării acestora.



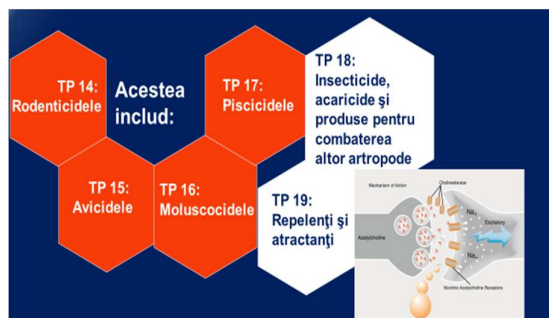
c). Produse pentru combaterea dăunătorilor

Concepute pentru a controla / elimina organismele dăunătoare, (insecte, rozătoare, microorganism).

Patogene și alte specii care pun în pericol sănătatea oamenilor și a animalelor. Importanța acestor produse se extinde în numeroase domenii: agricultură, medicină veterinară, industria alimentară, gestionarea spațiilor publice și private și în protejarea sănătății umane și a mediului înconjurător.

Utilizate în conformitate cu reglementările și standardele în vigoare, aceste produse sunt esențiale pt. menținerea

producției agricole, protejarea culturilor și pentru a asigura un mediu sigur.



d). Alte produse biocide

Includ substanțe și tratamente cu rolul de a preveni dezvoltarea și acumularea de organisme/microorganisme pe diverse suprafețe și structuri.

Aceste biocide sunt utilizate, de la protejarea structurilor subacvatice, până la conservarea animalelor îmbălsămate sau taxidermizate.

În cazul îmbălsămării, biocidele sunt utilizate pentru conservarea cadavrelor animalelor și pentru a preveni dezvoltarea microorganismelor care pot deteriora țesuturile.



Factori cheie în alegerea corectă a biocidelor

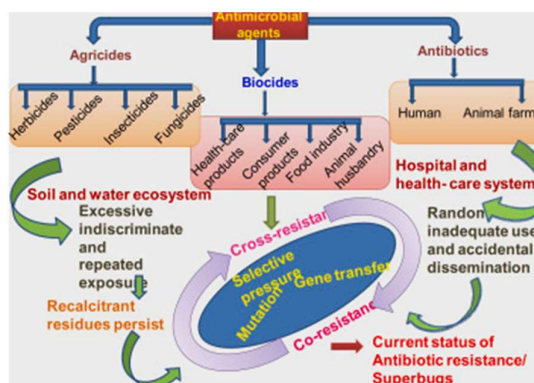
Alegerea celor mai potrivite biocide este esențială.

Principalii factori pentru alegerea corectă a unui biocid:

- scopul utilizării.
- identificarea corectă a organismelor
- siguranța utilizatorului și a mediului

- compatibilitatea cu materialele sau suprafețele,
- rezistența organismelor.

Factorii care contribuie la dezvoltarea rezistenței încrucișate și corezistenței bacteriilor:



Sursa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014765131930243X>

Sfaturi și recomandări pentru utilizarea eficientă și sigură a biocidelor

După tipul de microorganisme patogene pe care le poate distruge și ținând cont de timpul necesar atingerii eficienței maxime.

Dezinfecția poate fi de mai multe feluri:

- sterilizare chimică
- dezinfecție de nivel ridicat
- dezinfecție de nivel mediu
- dezinfecție de nivel scăzut

Conform OMS, dezinfectanții biocizi se clasifică pe trei niveluri de eficiență:

Înalt

- distruge formele vegetative și inactivează virușii
- nu are întotdeauna eficacitate în eliminarea unui număr semnificativ de spori
- timp de contact relativ îndelungat: 6-10 ore.
- Concepuți pt. utilizare pe perioade scurte: 10-30 minute.

Intermediar

- elimină microorganismele vegetative,

- distruge toate ciupercile și
- inactivează majoritatea virusurilor.
- folosită în laborator

Scăzut

- ucide majoritatea bacteriilor vegetative,
- ucide doar unele ciuperci și unele virusuri

Biocidele au spectre diferite:

Bactericide

P. aeruginosa, *S. aureus*, *E. hirae*, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *Salmonella*, etc.

Virulicide

Adenovirus Tip 5, Herpes Simplu Tip 1, virusul gripei aviare de tip A, virusurile hepatitei B, C, HIV, COVID-19, SARS, etc.

Fungicide

A. brasiliensis, *Penicillium spp.*, *C. albicans*, *M. gypseum*, și altele.

Levuricide

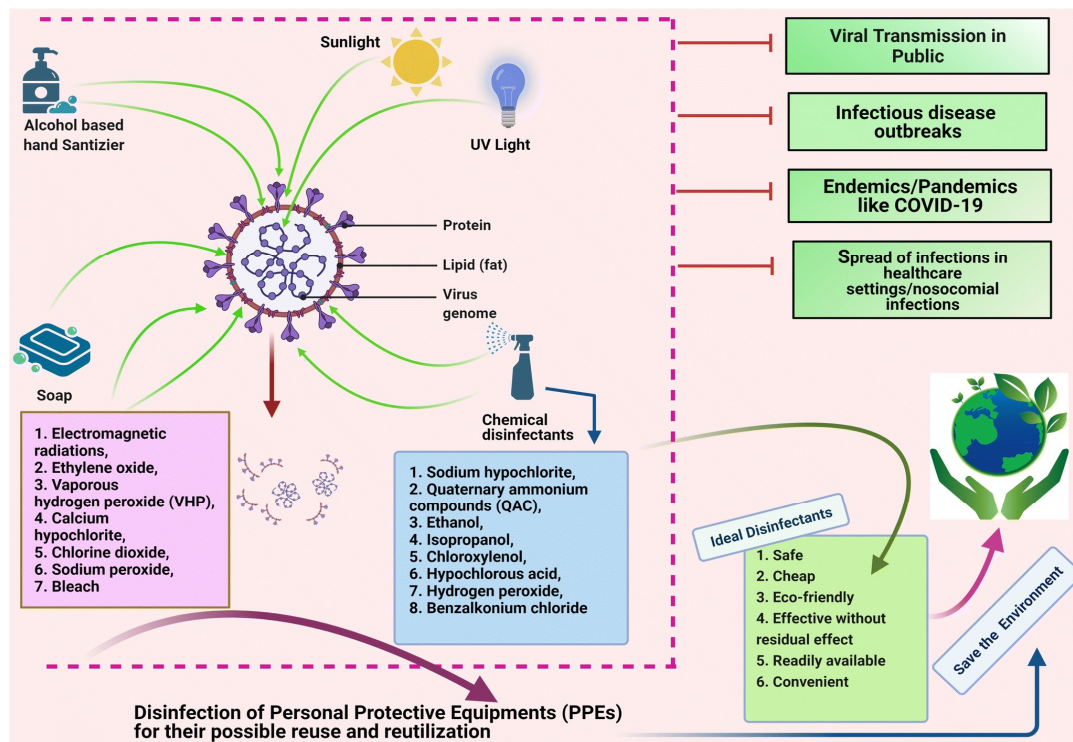
Specializați în eliminarea drojdiilor.

Sporicide

Concepuți pentru distrugerea sporilor microbieni.

	BIOCIDE	PROS	CONS
OXIDIZING	Cl ₂	Very cheap Effective	Highly reactive against EPS Corrosive Toxic DBPs
	HClO	Effective Cheap	Reactive against EPS Formation of chloramines
	ClO ₂	No formation of toxic DBPs No reaction with EPS	Expensive
	NH ₂ Cl	Stable and persistent in water Effective Maximum penetration of biofilm	Poor oxidant
	HBrO	Effective	Low selectivity Poor penetration of biofilm
	O ₃	High oxidizing power No formation of toxic DBPs	Corrosive No stable residual in water In-situ generation
	H ₂ O ₂	Safe	Poor oxidant
	CH ₃ COOOH	Effective in short time	Less effective at alkaline pH
	AOP	Highly effective No formation of toxic DBPs	No stable residual in water
	QUATS	Active at all pH value	Foam formation at alkaline pH
NON OXIDIZING	polyQUAT	Compatible with other biocides	Not compatible with anionic inhibitors
	BHAP	Highly effective	Persistent in wastewater
	Bronopol	Compatible with other biocides	Active at pH < 8.0
	DBNPA	Rapid action	Limited shelf life (6 months)
	DTEA	Active at all pH value	Superficial activity
	Glutaraldehyde	Strong biocidal action Biodegradable	Must be applied at high concentration
	Isothiazolinones	Stable in water	Skin and eyes irritating

Sursa: <https://www.alvimcleantech.com/cms/en/about-biofilm/white-papers/oxidizing-and-non-oxidizing-biocides>

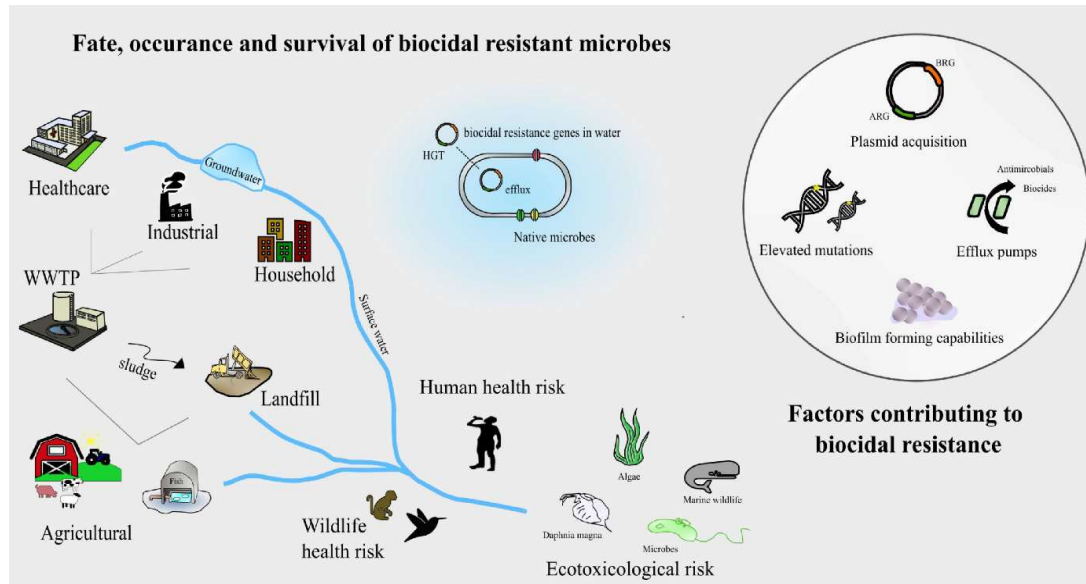


Sursa: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-021-14429-w/figures/1>

Ce ar trebui să reținem în materie de sanitație și dezinfectanți biocizi

În lupta împotriva microorganismelor, este esențial să acordăm atenție produselor

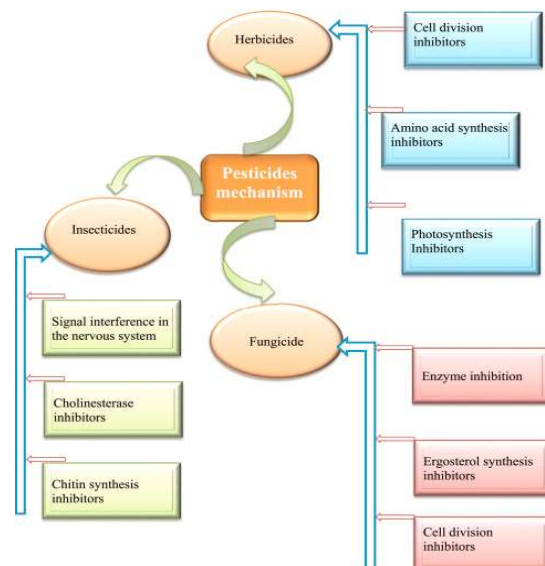
dezinfectante și tipurilor de biocide alese pentru că utilizarea excesivă / necontrolată a biocidelor poate avea impact semnificativ, asupra mediului, sănătății umane, dar și economic.



Sursa: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/5/598#>

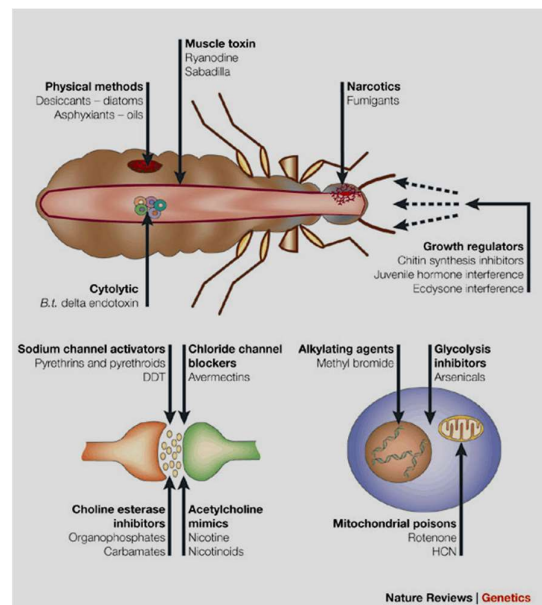
2. Exemple de substanțe/grupe biocide cu utilizare în domeniul veterinar

Pe lângă dezinfectanți, multitudinea insecticidelor și, pesticidelor este imensă, și din acest considerent, s-a încercat restrângerea informațională doar la grupările consacrate cu eficacitate la animale.



Sursa: <https://www.cell.com/cms/10.1016/j.heliyon.2024.e29128/asset/48c071f3-2b5b-4616-b769-c10d0c833e90/main.assets/gr2.jpg>

Diferite mecanisme de acțiune atribuite pesticidelor clasice și moderne



Sursa: <http://www.nature.com/nrg/journal/v1/n3/images/nrg1200-218a-f4.jpg>

a. Repelenții

Sunt considerați substanțe antiparazitare externe care resping insectele dar care nu produc moartea acestora.

Din punct de vedere sanitar și economic, un repelent bun valorează cât un insecticid!

Datorită faptului că îndepărtează insectele, repelenții împiedică transmiterea unor boli, asigură liniștea animalelor, asigurând realizarea unor producții mai mari.

Repelenții au avantajul non-toxicității față de pesticidele uzuale, ceea ce a permis introducerea acestora în numeroase programe naționale de combatere a insectelor parazite.

În medicina veterinară acestea sunt legate de protecția împotriva:

- țânțarilor,
- insectelor miazigene
- căpușelor,

în principal la speciile de rumegătoare și la cabaline.

Ideea că un repelent acționează printr-un miros caracteristic (specific) nu este adevărată. Cu toate că unele substanțe repelente au miros specific, multe din produsele înalt eficiente sunt inodore.

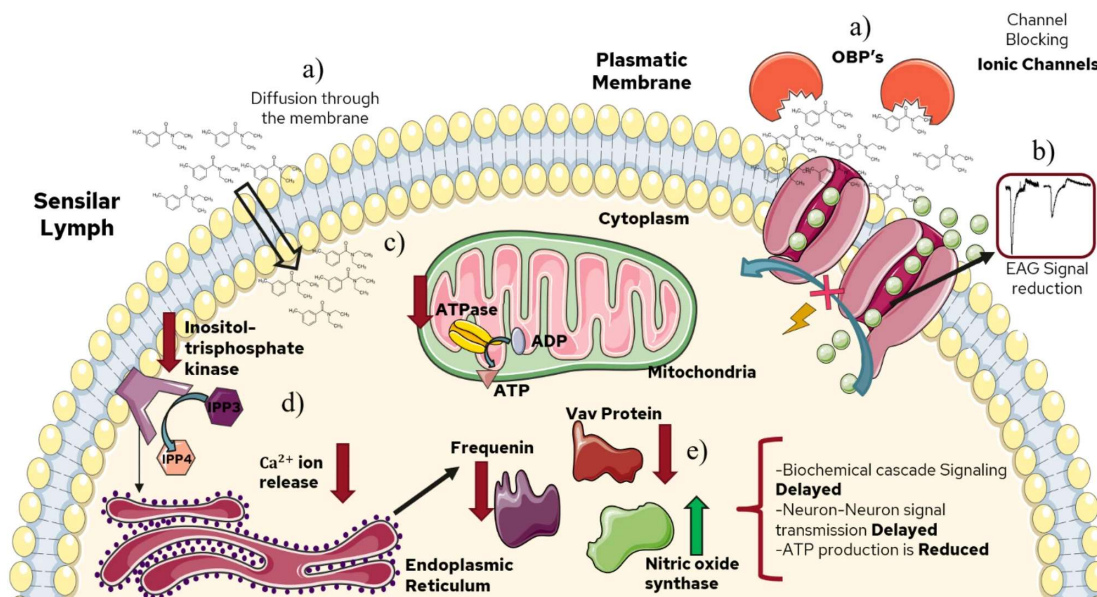
În practică se folosesc substanțele repelente sintetice lichide cu un punct de topire scăzut.

Cele mai importante sunt:

- dietil-toluamida, (ex. Protect B, Moszkito, Szuku)
- dimetil-toluamida (ex. DEET)
- dimetil-ftalatul, (ex. Szuri)
- dibutil-ftalatul, utilizate în concentrații de 5-40%

Repelenți cu o activitate marcată asupra țânțarilor, muștelor, puricilor, căpușelor și insectelor miazigene

Un exemplu este mecanismul de acțiune / recepție pt. tratamentul cu repelentul cu *N,N*-Diethyl-m-toluamidă (DEET).



Sursa: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-24923-x/figures/9>

- Moleculele volatile sunt transportate spre canalele ionice de către proteinele de legare a odorantului (OBP) sau sunt difuzate în membrana celulară.
- Interacțiunea DEET / Canale ionice scade activitatea acestora, reducând semnalul electric.
- Repelentul DEET inhibă expresia ATP-azei, importantă pt. producerea ATP în mitocondrii.
- Intrarea DEET în sistemul olfactiv modifică expresia proteinei necesară pentru a elibera ionii de Ca^{2+} , prin urmare, inhibând buna funcționare a altor procese asociate.
- Alte proteine reglate în jos și supra-exprimate vor declanșa întârzieri în cascadele de semnalizare și transmisia de semnalizare chimică.

b. Sterilizarea insectelor

Există două căi de realizare a acestui deziderat:

1. Sterilizarea masculilor cu radiații gamma și eliberarea acestora într-un număr mare în teritoriu, ce va conduce la depunerea de către femele a ouălor nefertilizate.
2. Sterilizarea chimică cu derivați de aziridinil, care introduși în hrana muștelor vor provoca sterilitatea ambelor sexe.

Metodele se pot aplica cu rezultate bune, pe teritorii restrânse.

Substanțe cele mai folosite sunt:

- *apholatul*
- *aphoxidul*,

în hrană, în concentrații de **0,5-1%**, administrate **5 zile** consecutiv.

Apholatul (Apholate)



Sursa: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/img3d.cgi?&cid=5845&t=s>

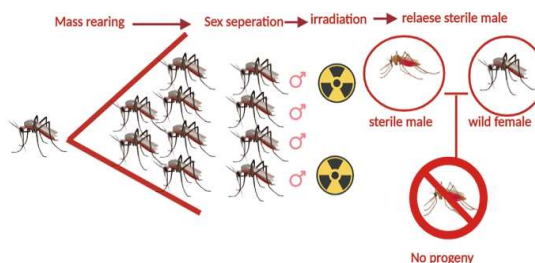
Este 2,2,4,4,6,6-hexa-kis-(1-aziridinil)-2,2-4,4,6,6-hexahydro-1,3,5,2,4,6-triazo-trifosforina

Aphoxidul (trietilenfosforamida, APO, TEPA)



Sursa: https://static.molinstincts.com/compound_3d/TRIPHENYLPHOSPHINE-3D-structure-CT1002518392.png

Este 1,1'1"-phosphinylidyn-tris-isaridina



Sursa: https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-981-16-2964-8_3/MediaObjects/510167_1_En_3_Fig1_HTML.png

c). Feromonii (substanțele atrăgătoare)

Comunicarea între insecte este dirijată de către *feromoni*.

Substanțe secretate de glandele insectelor sau sintetice care se clasifică în două categorii:

- atrăgători sexuali;
- atrăgători care induc reflexul de hrănire.

Cu ajutorul feromonilor, insectele sunt atrase în capcane unde sunt distruse prin mijloace fizice sau chimice.

Feromonii au specificitate de specie (super-specifici) fiind eficace în doze foarte mici (chiar și o singură moleculă poate fi activă).

Extractele de citrice (Citronella)

Cele mai importante extracte sunt **D-limonenul** și **linoloolul**, extrase din flavedoul și albedoul citricelor proaspete. Activitate insecticidă care este adesea sinergizată prin adăugarea **piperonyl-butoxidului**.

Tricosenul - (Z)-9-tricosene

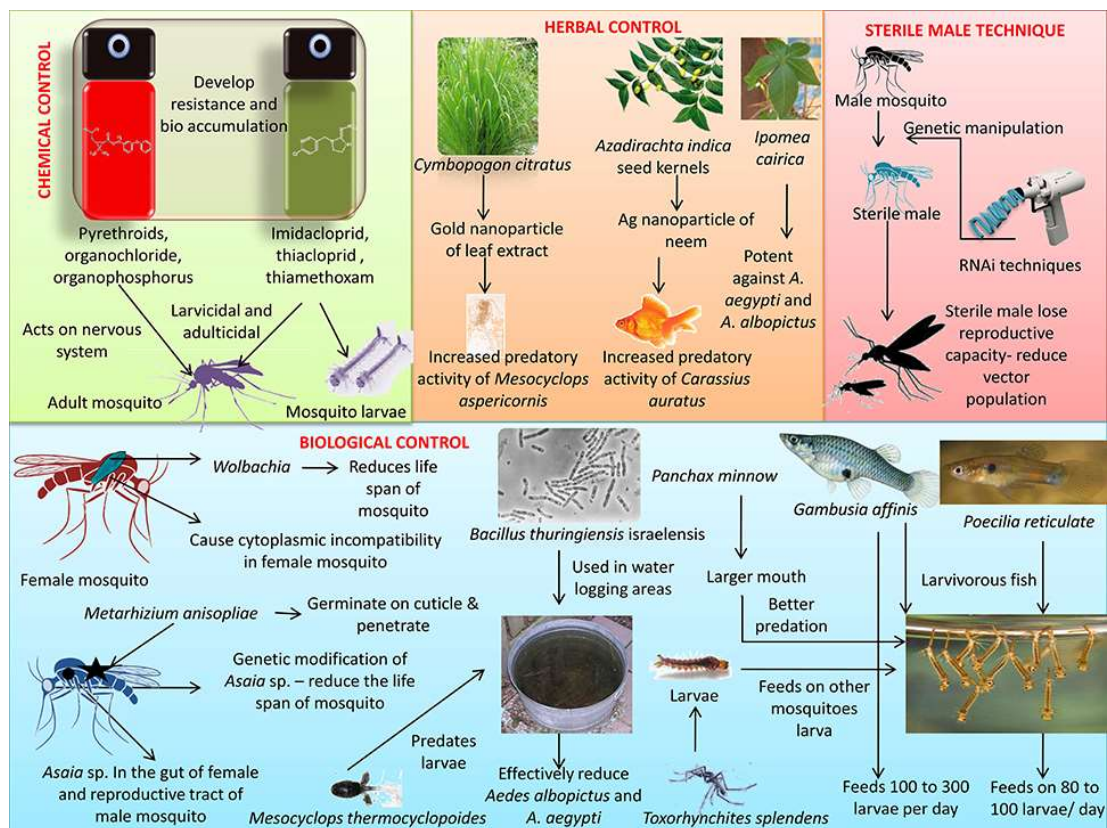
feromon puternic pentru insecte rolul principal fiind atragerea acestora pe momelile îmbibate cu insecticide.

Din acest grup amintim **structuri naturale**:

- cinerina,
- jasmolina,
- indalona,
- uleiul de usturoi

sau **sintetice**:

- butoxypolipropilenglicolul sau
- dimethylphthalatul.



Strategii de control al vectorului țânțarilor pentru prevenirea transmiterii virusului Zika. Metodele de control includ tehnici chimice (utilizarea repelenților), biologice (utilizarea bacteriilor, peștilor etc.), pe bază de plante și tehnici masculine sterile

Sursa: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2018.00087/full>.

d). Chitin – inhibitorii

Aceștia **blochează sinteza chitinei** în cuticula protectoare a larvelor fiind utilizați în **programe de combatere** a muștelor, țânțarilor și căpușelor.

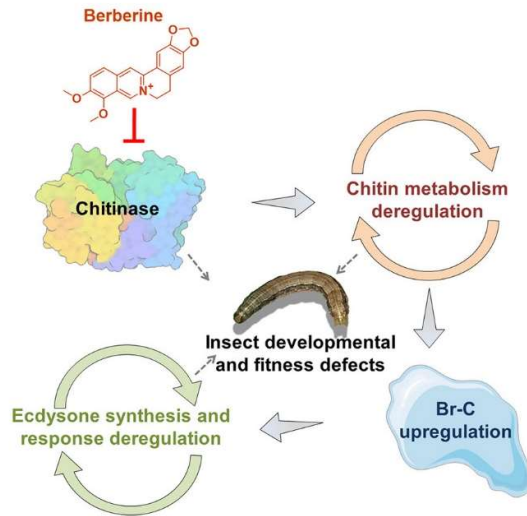
Cei mai folosiți sunt:

- Lufenuronul (Program)
- Flufenoxuronul
- Cyromazina
- Fluazuronul
- Clofentezina
- Diflovidazina

- Diflubenzuron
- Flucycloxuron
- Hexaflumuron
- Lufenuron
- Novaluron
- Noviflumuron
- Penfluron
- Teflubenzuron
- Triflumuron
- Dofenapyn
- Flucycloxuron
- Flubenzimina
- Hexythiazox

Alte substanțe cu activitate chitin inhibitorie recunoscută:

- Bistrifluron
- Buprofezin
- Chlorfluazuron



Sursa: https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2589004224005017-fx1_lrg.jpg

Chitinazele și hormonii ecdisteroizi sunt vitali pentru dezvoltarea insectelor.

Ca urmare, insectele hrănite cu **berberină** au prezentat o supraacumulare de ecdysonă.

Aceste descoperiri subliniază impactul activității chitinazei asupra biosintezei ecdysoniei și a rolului sau în transcripție

e). Bacteriile insecticide

Bolile produse de bacterii se caracterizează prin pătrunderea în hemocelul insectelor și apoi prin multiplicarea patogenului, insecta va fi infectată și va muri prin septicemie.

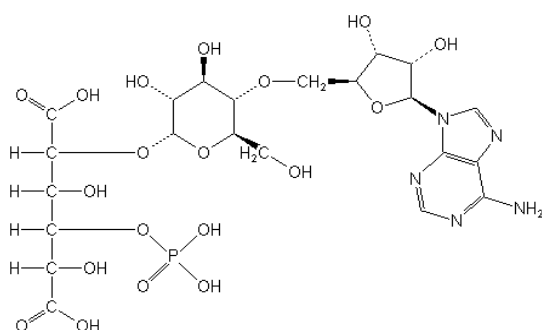
Bacteria Gram pozitivă *Bacillus thuringiensis* Berliner produce endotoxine proteice bacteriene (protoxina), o β -exotoxina cu eficacitate verificată în combaterea biologică datorită producerii de endotoxine insecticide.

Protoxina de *Bacillus thuringiensis* (Bt) se leagă de proteinele epiteliului intestinal al insectei. Prin eroziune se vor crea fisuri, apoi celulele vor fi perforate afectându-le funcționalitatea.

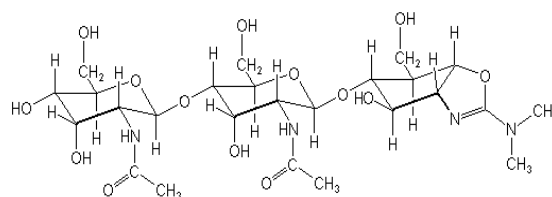
Prin acumularea endotoxinei bacteriene pH-ul mediului devine neutru, prielnic endosporilor și deci dezvoltarea *Bacillus thuringiensis* în intestinul larvelor insectelor parazite.



Sursa: <https://www.google.com/search?q>

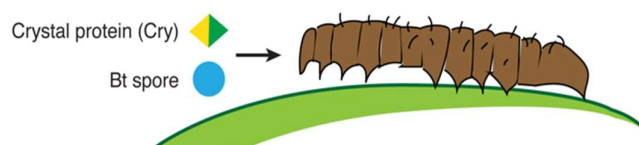


Thuringiensina

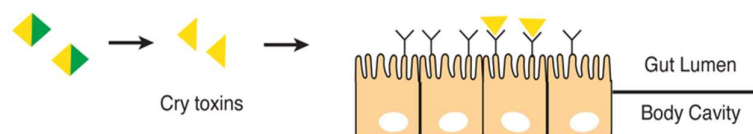


Alosamidina

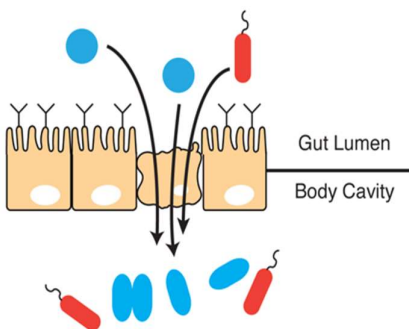
(A) Larvae ingest Bt spores and Cry proteins



(B) In larval midgut, proteolytic digestion of proteins release Cry toxins, which bind to epithelial receptors



(C) Toxin binding causes cell lysis destroying barrier to body cavity



Sursa: <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2015/insecticidal-plants>

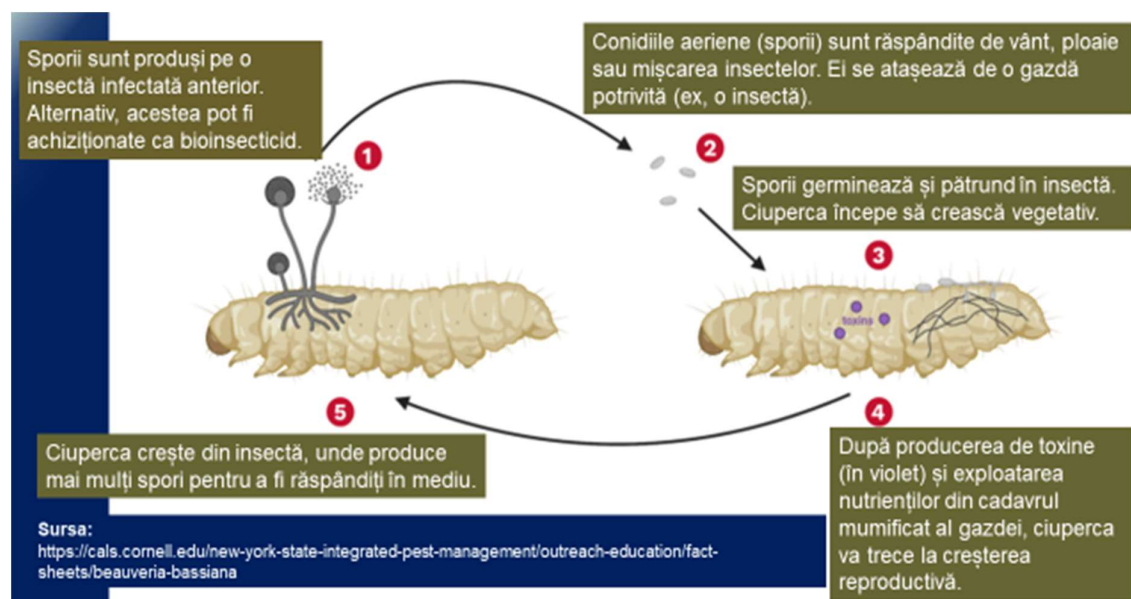
Producția de toxine Bt este cuplată cu sporularea organismului, iar mecanismul toxic în mai multe etape prin care Bt ucide insectele beneficiază direct de proliferarea bacteriilor

f). Baculovirusurile

Sunt vibrioni asamblați în formațiunile proteice denumite *supravirioncapside* (SPVC).

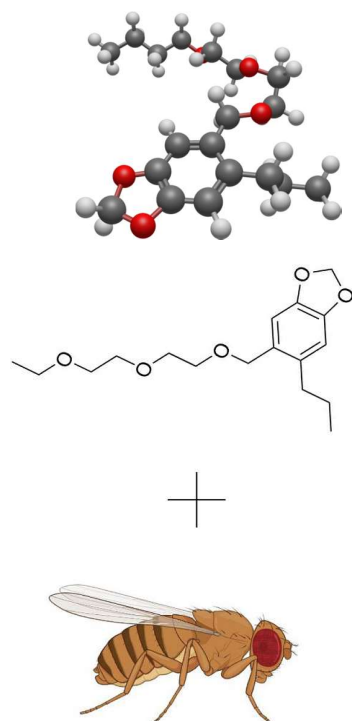
Baculovirusurile pătrund în corpul insectelor prin ingestie.

De aici ajung în intestinul mediu și, sub acțiunea enzimelor, se proteinizează eliberând vibrionii, care se vor dezvolta în celulele epiteliale ale insectelor pe care le distrug.



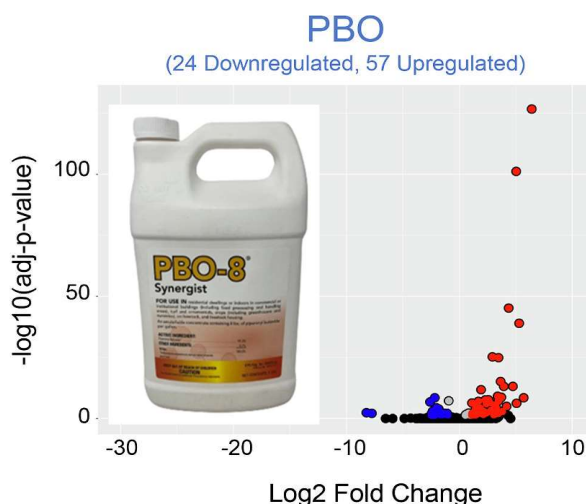
h). Sinergizanții de insecticide

Piperonil butoxidul (Butancide, Launol)



Este un compus metilen-dioxifenilic folosit ca sinergizant și antioxidant pentru piretroizi la care le mărește durata și spectrul de acțiune al insecticidelor.

Piperonil butoxidul se asociază sinergic foarte bine cu piretrinele, dar mai poate fi asociat și cu OC, și OP, care capătă o eficacitate sporită și fără efecte secundare



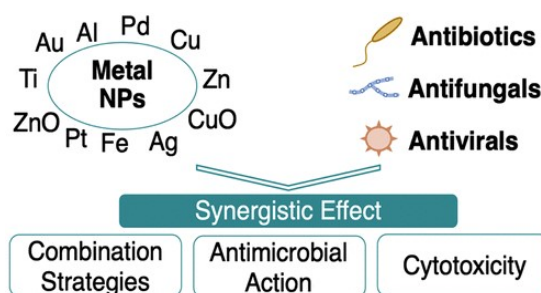
Piperonyl butoxide induces a robust transcriptional response in *Drosophila melanogaster*.

Sursa: <https://assets.revistacultivar.com.br/646dd025-5366-4940-97c8-d8bf1f6c7311.jpg>

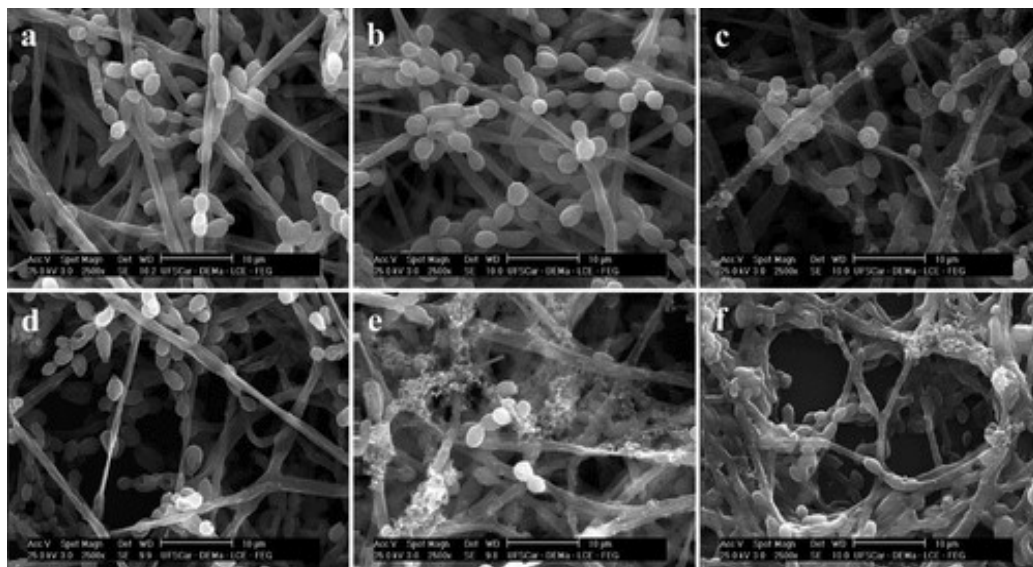
Sursa: https://chemicalwarehouse.com/cdn/shop/files/PBO-8Synergist_Gallon_Image_ChemicalWarehouse_8235502b-0f6d-469a-b014-5594a6084186_700x700.jpg?v=1705342912

Alți sinergizanți cunoscuți sunt:

- sesamexul
- sesamolin sulfoxidul
- piprotalul
- propyl-isoma



Sursa: https://pubs.acs.org/cms/10.1021/acsanm.1c03891/asset/images/medium/an1c03891_0016.gif



Sursa: https://pubs.acs.org/cms/10.1021/acsanm.1c03891/asset/images/medium/an1c03891_0006.gif

Imagini SEM ale biofilmelor la două specii: 2500 × de *C. albicans* și *C. glabrata*

Unde:

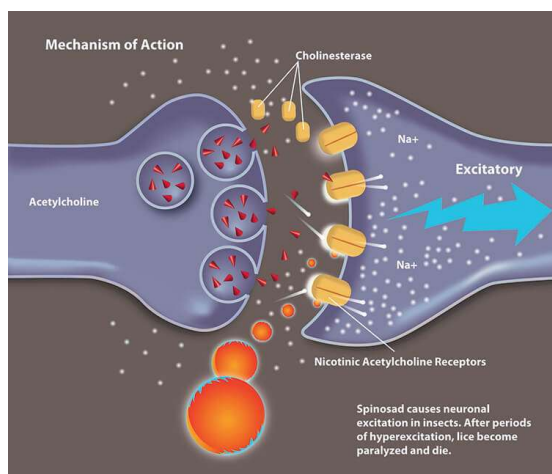
- (a) Netratate
 Tratate:
 (b) Fe₃O₄NPs - 110 μg/mL,
 (c) Chitosan - 110 μg/mL,
 (d) Miconazol și conjugați de miconazol - 78 μg/mL
 (e) Fe₃O₄NP - 31,2 μg/mL
 (f) Fe₃O₄NP - 78 μg/mL

Silver	Antimicrobial, drug deliver, anticancer, anti-angiogenic and biosensors ^{46, 47}
Gold	Drug delivery, catalyst for medical therapy, antimicrobial conjugations, anticancer, gene therapy and diagnostic ^{48, 49}
Copper and copper oxide	Antimicrobial and catalysis ^{50, 51}
Iron and iron oxide	Anticancer therapy, magnetic resonance imaging, targeted drug delivery and cell separation catalysis ⁵²⁻⁵⁴
Zinc oxide	Personal care products, coatings, drug delivery, anticancer and antimicrobial ^{55, 56}
Aluminum oxide	Drug delivery, biosensing, cancer therapy, antimicrobial, biomolecular preservation, immunotherapy ⁵⁷
Titanium oxide	Drug delivery, photodynamic therapy, cell imaging, biosensors, and genetic engineering, antimicrobial ^{58, 59}
Platinum	Biomedical devices, anticancer therapies, cardiovascular diseases, bioimaging, nanozymes, biosensors, antimicrobial ^{60, 61}
Palladium	Photothermal agents, photoacoustic agents, antimicrobial, anticancer, gene/drug carriers, prodrug activators and biosensors ^{62, 63}

i). Producții de fermentație

Spinosadul (Entrust, Conserve, Spintor)

Derivat din mixtura a componente: **spinosyn A + spinosyn D**, metaboliți naturali ai *Sacharopolyspora spinosa*, ca produși de fermentație ai actinomicetului



Sursa: https://www.researchgate.net/publication/360000236_Recent_Innovative_Approaches_in_Agricultural_Science_Volume_II

Modul de acțiune al Spinosad Impactul asupra mediului: Spinosad prezintă marje largi de siguranță pentru multe insecte benefice și organisme înrudite. Are activitate relativ scăzută împotriva gândacilor de pradă, insectelor hematofage cu aripi și acarienilor.



Sursa: https://homelabvet.com/wp-content/uploads/2022/05/spinosad_5_10.jpeg

Un spinosyn semisintetic aparține clasei insecticide U și este compus din spinosynele: **J și L**

Spinetoram Este un spinosyn semisintetic compus din noile spinosyns J și L și introdus de Dow Agro Sciences în 2005, înregistrat de EPA în septembrie 2007 ca insecticid cu risc redus. Aparține clasei insecticide U. Formulări: Delegate® (WG), Radiant® (SC).



Sursa: https://homelabvet.com/wp-content/uploads/2022/05/spinosad_5_10.jpeg

j). Fenilpirazoli

Un grup restrâns reprezentați de către fipronil, descoperit în 1987.

Fipronilul (Frontline, Top spot)

Insecticid și acaricid nesistemic de ultimă generație cu spectrul larg acțiune de contact și digestivă și cu o bună activitate reziduală.

Acționează asupra receptorilor inhibitori GABA ai insectelor, inhibând fluxul ionilor de Cl⁻ în celulele lor nervoase, fapt care va antrena hiperexcitabilitate neuro-musculară, pareză, paralizie și moartea insectelor.

Fenilpirazoli recent

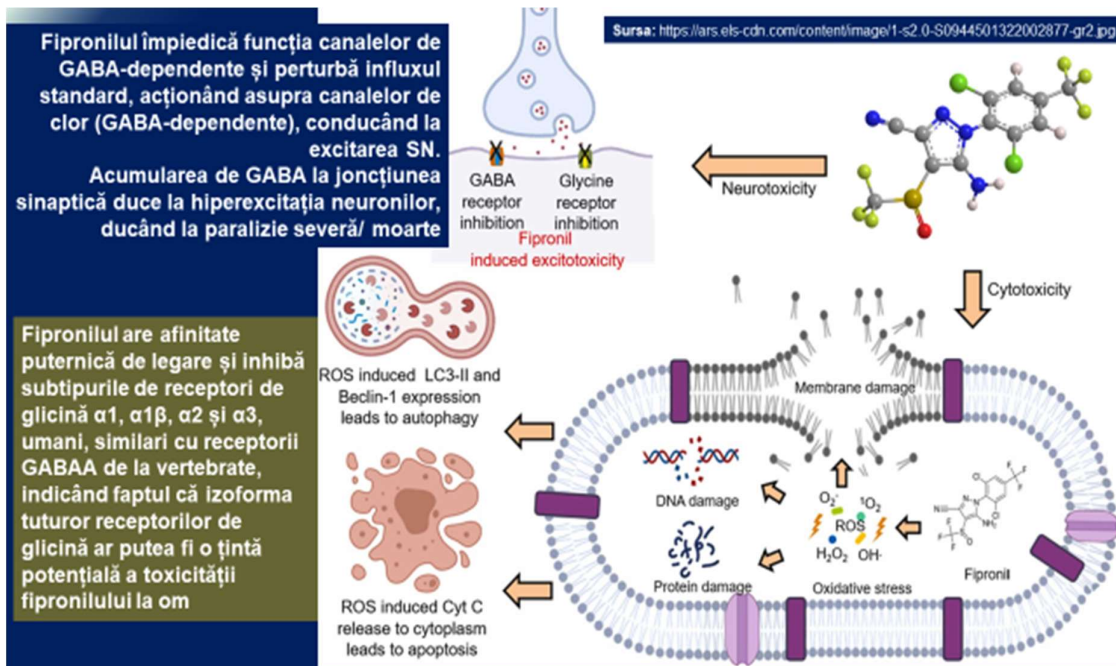
Structuri asemănătoare fipronilului, aceleași utilizări, majoritatea noi, încă în testare:

- Acetoprolul
- Etiprolul
- Pyrafluprolul



Alte structuri cunoscute:

- Pyraclofosul
- Pyriprololul
- Tebufenpyradul
- Tolfenpyradul
- Vaniliprolul

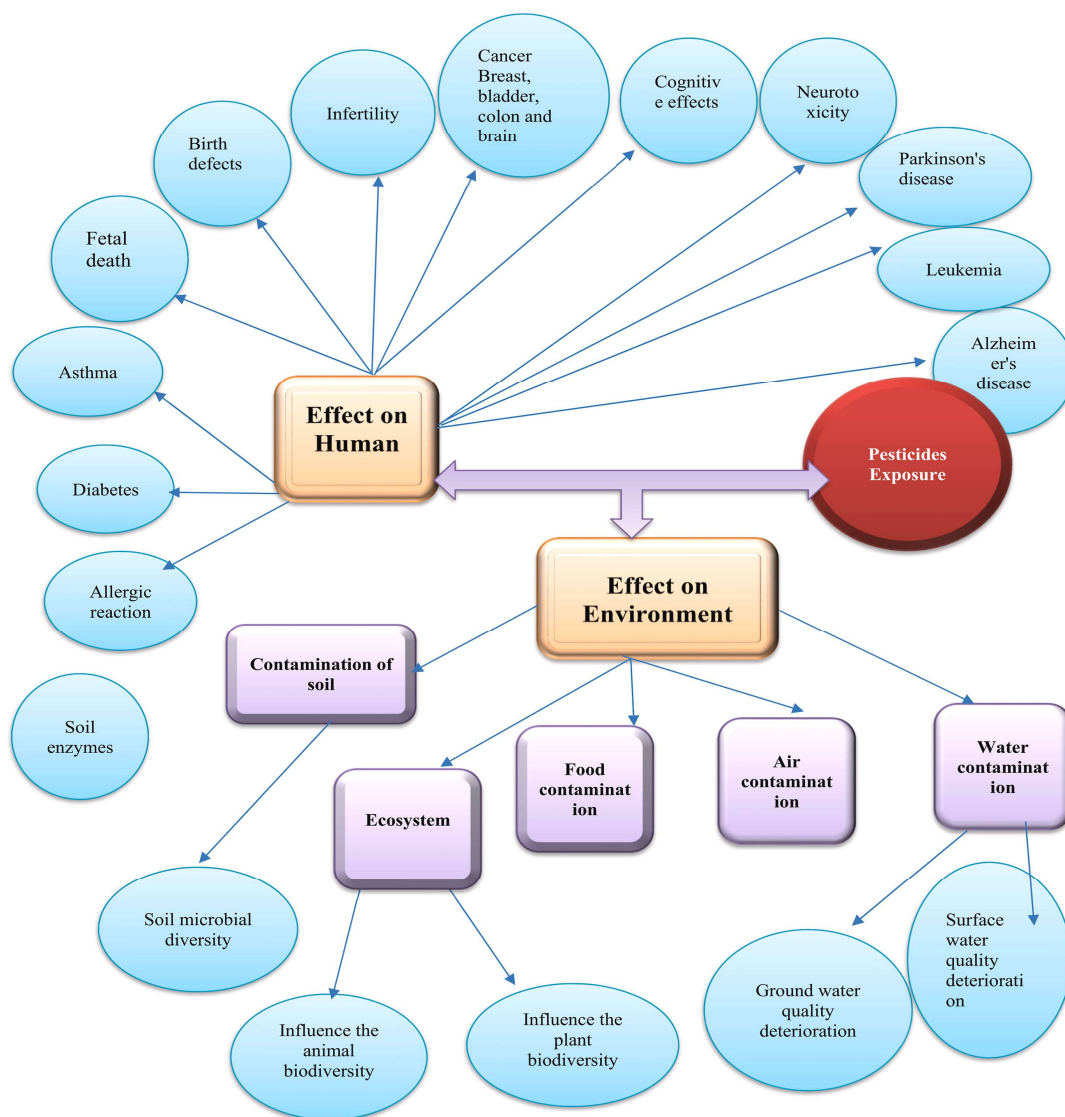


Toxicitatea celulară a fipronilului

Sursa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501322002877>

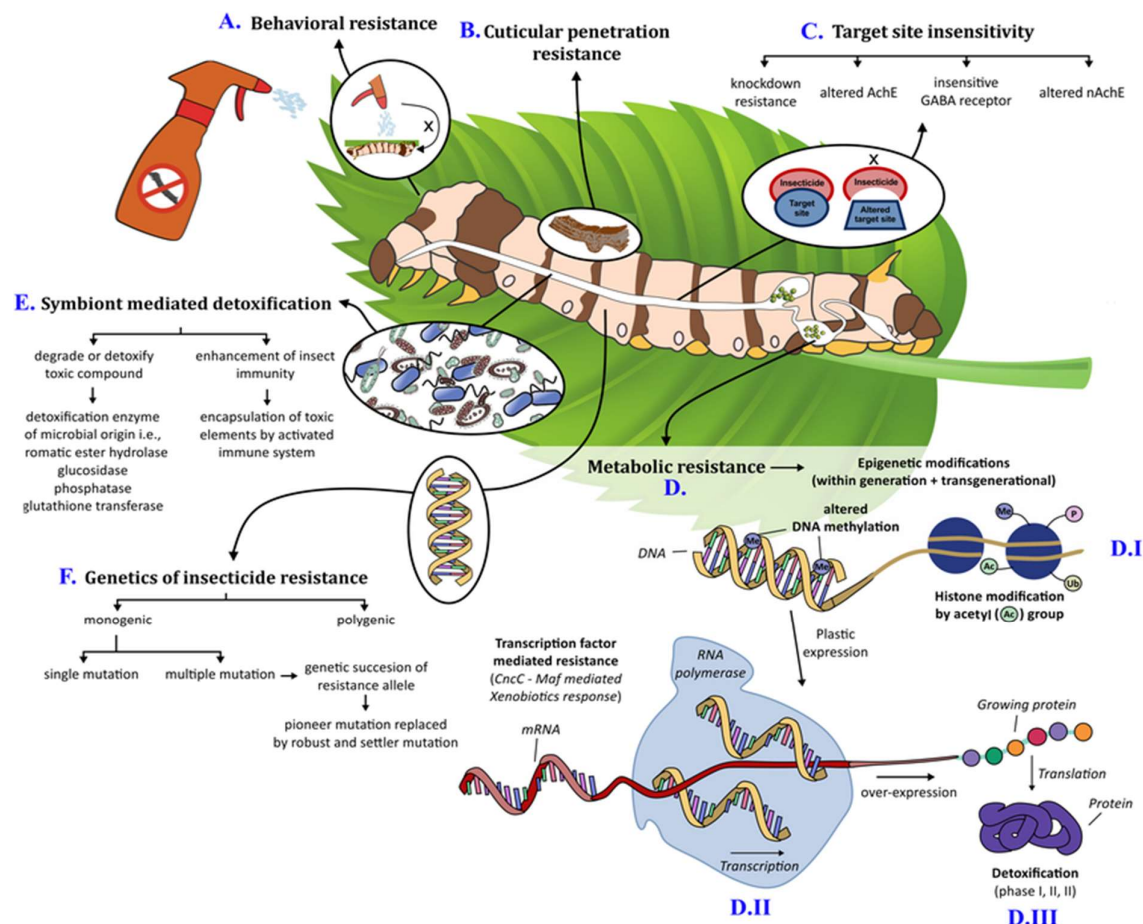
Alte structuri acaricide: noi / în testare

Grupa structurală	Substanța
Pirimidinaminice	Pyrimidifen
Pirolice	Chlorfenapyr
Quinoxalinice	Chinomethionat; Thioquinox
Esteri sulfiți	Propargite
Tetrazine	Clofentezine; Diflovidazin
Compuși de acid tetronic	Spiroclufen
Thioureici	Chloromethiuron; Diafenthiuron
Neclasificate	Acequinocyl; Amidoflomet; Bifenazate; Crotamiton

Efecte studiate ale biocidelor la om și mediu**Schema efectelor pesticidelor asupra omului și mediului.**

Sursa: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2405844024051594-gr4.jpg>

Mecanismele evoluției rezistenței la pesticide

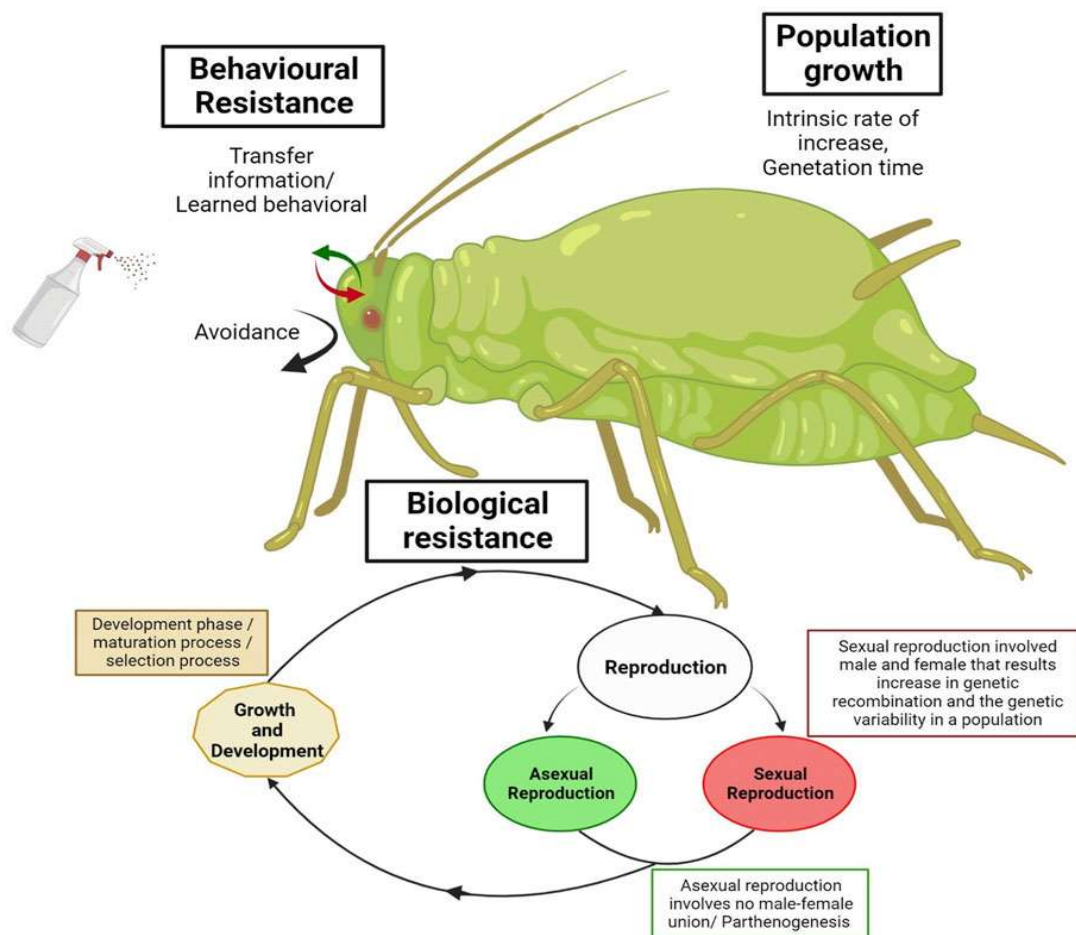


Mecanisme de evoluție a rezistenței la pesticide la insecte

Sursa: https://www.researchgate.net/publication/361438607_Pesticide_resistance_in_arthropods_Ecology_matters_too/figures?lo=1

- Dobândirea rezistenței prin evitarea toxinei, adică insecticidele nu reușesc adesea să atingă insectele țintă sub frunză.
- Reducerea penetrabilității toxinelor prin îngroșarea cuticulei insectei.
- Mutația în locul de legare din interiorul dăunătorului țintă provoacă insensibilitate la pesticide.
- Metabolismul pesticidelor exploatănd mașinile moleculare interne. Modificările I pot apărea la nivel epigenetic prin metilarea ADN-ului sau modificarea histonelor, ducând la modificarea expresiei genei țintă la expunerea la pesticide. Epimutațiile sunt adesea ereditare. Factorii de transcripție II (TF) pot modula expresia elementelor de răspuns xenobiotic, adică răspunsul xenobiotic mediat de CncC-Maf. Supraexpresia III a enzimelor de fază I (adică Cyt P450s), faza II (adică GSTs), faza III (adică transportori ABC) poate duce la detoxifierea sau excreția moleculelor de pesticid entomotoxic.
- Simbiozii microbieni interni pot facilita dezvoltarea rezistenței prin detoxifierea compusului toxic sau facilitarea încapsulării moleculelor toxice prin activarea sistemului imunitar al insectei.
- Mutațiile cu o singură genă sau multigenă pot facilita rezistența genetică împotriva pesticidelor.

Mecanisme biologice și comportamentale ale rezistenței la insecticide la insectele invazive



Reprezentarea schematică a mecanismelor biologice și comportamentale ale rezistenței la insecticide la insectele invazive.

Sursa: https://www.frontiersin.org/files/Articles/1112278/fphys-13-1112278-HTML/image_m/fphys-13-1112278-g001.jpg

Bibliografie

1. Achouak, W., Heulin, T., Pages, J.M. Multiple facets of bacterial porins *FEMS Microbiol Lett.*, 199 (2001), pp.1-7
2. Alves, S.H., Lopes, J.O., Costa, J.M., Klock C. Development of secondary resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* isolated from a patient with AIDS. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 39 (1997), pp. 359-361
3. Ammons, M.C. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care. *Recent Pat. Anti-Infect. Drug Discov.* 5 (2010), pp. 10-17.
4. Berendsen, B.J., Wegh, R.S. Memelink, J., Zuidema, T., Stolker, L.A. The analysis of animal faeces as a tool to monitor antibiotic usage. *Talanta*, 132 (2015), pp. 258-268.
5. Bhatt,P., Gangola, S., Ramola, S., Bilal, M., Bhatt, K., Huang, Y., Zho, Z., Chen, S. Insights into the toxicity and biodegradation of fipronil in contaminated environment. *Microbiological Research*, 266, 2023, 127247
6. Boxall, A.B. The environmental side effects of medication. *EMBO Rep.*, 5 (2014), pp. 1110-1116

7. **Chapman, J.S.** Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance. *Int Biodeter Biodegrad.*, 51 (2003), pp. 271-276.
8. **Cristina, R.T.** Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Solness Timișoara, 2006.
9. **Czekalski, N., GascónDíez, E., Bürgmann, H.** Wastewater as a point source of antibiotic-resistance genes in the sediment of a freshwater lake. *ISME J.*, 8 (2014), pp. 1381-1390
10. **Dealtry, S., Holmsgaard, P.N., V. Dunon, V., Jechalke, S., Ding, G.C., Krogerrechenfort, E., Heuer, E., Hansen, L.H., Springael, D., Zühlke, S., Sørensen, S.J., Smalla, K.** Shifts in abundance and diversity of mobile genetic elements after the introduction of diverse pesticides into an on-farm biopurification system over the course of a year. *Appl. Environ. Microbiol.*, 80 (2014), p.4012e4020
11. **Denyer, S.P., Stewart, G.S.A.B.** Mechanisms of action of disinfectants. *Int Biodeterior. Biodegrad.*, 41 (1998), pp. 261-268
12. **Dobrindt, U. Hochhut, B. Hentschel, U., Hacker, J.** Genomic islands in pathogenic and environmental micro-organisms. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2 (2004), 414-424.
13. **Gilbert, P., McBain, A.J.** Potential impact of increased use of biocides in consumer products on prevalence of antibiotic resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 16 (2003), pp. 189-208.
14. **Goldman, M., Cloud, G.A., Smedema, M., LeMonte, A., Connolly, P., McKinsey, D.S., Kauffman, C.A., Moskovitz, B., Wheat, L.J.** Does long-term itraconazole prophylaxis result in vitro azole resistance in mucosal *Candida albicans* isolates from persons with advanced human immunodeficiency virus infection? The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses study group. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44 (2000), pp. 1585-1587.
15. **Gómez-Sanz, E., Kadlec, K., Febler, A.T., Zarazaga, M., Torres, C., Schwarz, S.** Novel erm (T)-carrying multi resistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 57 (2013), pp. 3275-3282.
16. **Harris, S.R., Feil, E.J., Holden, M.T., Quail, M.A., Nickerson, E.K., Chantratita, N.** Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science*, 327 (2010), pp. 469-474
17. **Hingst, V., Klippel, K.M., Sonntag, H.G.** Epidemiology of microbial resistance to biocides. *Zent. Hyg. Umw. Med.*, 197 (1995), pp. 232-251.
18. **Levy, S.B.** Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *J. Appl. Microbiol.*, 92 (2002), pp. 65-71.
19. **Liagat, I., Sabri, A.N.** Isolation and characterization of biocides resistant bacteria from dental unit water line biofilms. *J. Basic Microbiol.*, 49 (2009), pp. 275-284.
20. **Leal, W.S.** The enigmatic reception of DEET - the gold standard of insect repellents. *Current Opinion in Insect Science* 6, 2014, pp. 93-98
21. **Maillard, J.Y.** Bacterial resistance to biocides in the health care environment: should it be of genuine concern? *J. Hosp. Infect.*, 65 (Suppl 2) (2007), pp. S60-S72
22. **Nocker, A., Burr, M., Camper, A.** Microbiology of Waterborne Diseases (Second ed.), Pathogens in Water and Biofilms (2014).
23. **Ochman, H., Lawrence, J.G., Groisman, E.A.** Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature*, 405 (2000), pp. 299-304.
24. **Pearce, H., Messenger, S., Maillard, J.I.** Effect of biocides commonly used in the hospital environment on the transfer of antibiotic-resistance genes in *Staphylococcus aureus*. *J. Hosp. Infect.*, 43 (1999), pp. 101-108.
25. **Poole, K.** Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *J. Appl. Microbiol.*, 92 (2002), pp. 55-64.
26. **Portilla Pulido, J.S., Urbina Duitama, D.L., Velasquez-Martinez, M.C., Mendez-Sanchez S.C., Duque, J.E.** Differentiation of action mechanisms between natural and synthetic repellents through neuronal electroantennogram and proteomic in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Sci Rep.*, 12, 20397, (2022).

27. **Roose-Amsaleg, C., Laverman, A.M.** Do antibiotics have environmental side-effects? Impact of synthetic antibiotics on biogeochemical processes. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 23 (2016), pp. 4000-4012.
28. **Russell, A.D.** Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect. Dis.*, 3 (2003), pp. 794-803.
29. **Singh, R.K., Dhama, K., Khandia, R., Munjal, A., Karthik, K., Tiwari, R., Chakraborty, S., Yashpal S. Malik, Bueno-Mari, R.** Prevention and Control Strategies to Counter Zika Virus, a Special Focus on Intervention Approaches against Vector Mosquitoes -Current Updates. *Front. Microbiol.*, 2018. Sec. Virology, 9, 2018.
30. **Thanner, S., Drissner, D., Walsh, F.** Antimicrobial resistance in agriculture (e02227-15) *mBio*, 7 (2016), 10.1128/mBio.02227-15
- Surse web:**
31. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocumentAfis/42580>
32. <http://echa.europa.eu>
33. <http://www.ms.ro/2017/01/17/registrul-national-al-produselor-biocide/>
34. https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/echa_ro
35. https://insp.gov.ro/sites/Biocide/public_html/Documente/Biocide/Ordin_961_2016.pdf
36. <https://ms.ro/ro/minister/organizare/structura-organizatorica/directia-general-a-de-asistenta-medicala-si-sanatate-publica/registrul-na%C8%9Bional-al-produselor-biocide/>
37. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2>
38. <https://www.igienaphs.ro/stiri/42-ce-sunt-biocidele-si-dezinfectantii-ghid-de-alegere-si-utilizare.html>
39. <https://www.who.int/>



SOLUȚII ORALE



Vitamine

Magne B complex
Selevit Sol
Hepato Protect
Vitamina AD3E
Polivit S



Antinfecțioase

Bisulfim
Enrofloxacină
Tiasol

Antiparazitare

Amprolium
Coccistop S
Levasol



www.pasteur.ro

▼ *Educatie continuă / Continuous education*

Rezistența la antibiotice: o provocare pentru industria de prelucrare a cărnii – un rezumat

Antibiotic resistance: a challenge for the meat processing industry – a review

Ștefania Alina Brașoveanu¹, Diana Mihaela Alexandru^{1,*}, Irina Macovei¹, Ionuț Gheorghe¹, Constantin Savu¹

¹Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, București, Romania

*Corresponding author: albu.dm@gmail.com

Cuvinte cheie: *antibiorezistență, siguranță alimentară, sănătate publică*

Keywords: *antimicrobial resistance, food safety, public health*

Rezumat

Rezistența la antibiotice (ABR) are repercusiuni directe și indirecte asupra sănătății publice și amenință să reducă efectul terapeutic al tratamentelor cu antibiotice și să ducă la mai multe decese cauzate de infecții. Există mai multe mecanisme prin care ABR poate fi transferată de la un microorganism la altul. Riscul de transfer este adesea legat de factori de mediu. Lanțul de aprovizionare cu alimente oferă condiții în care transferul genelor de rezistență la antibiotice poate avea loc prin multiple căi, generând îngrijorări cu privire la siguranța alimentară.

Abstract

Antibiotic resistance (ABR) has direct and indirect repercussions on public health and threatens to decrease the therapeutic effect of antibiotic treatments and lead to more infection-related deaths. There are several mechanisms by which ABR can be transferred from one microorganism to another. The risk of transfer is often related to environmental factors. The food supply chain offers conditions where antibiotic resistance gene transfer can occur by multiple pathways, which generates concerns regarding food safety.

Introducere

Antibioticele sunt medicamente utilizate pentru a preveni și trata infecțiile bacteriene.

Cu toate acestea, rezistența la antibiotice apare atunci când bacteriile se adaptează ca răspuns la expunerea la antibiotice, permițându-le să supraviețuiască tratamentelor care înainte erau eficiente. Această schimbare face ca infecțiile să fie mai greu de tratat, crescând riscul de răspândire a bolii, de îmbolnăvire severă și chiar de deces [25,27,32].

Rezistența bacteriană se referă în mod specific la capacitatea unei bacterii de a rezista efectelor antibioticului, ceea ce înseamnă că poate supraviețui sau crește în ciuda prezenței medicamentului la niveluri terapeutice [1,12].

Rezistența la antibiotice a escaladat într-o problemă globală critică, în care antibioticele nu

mai tratează fiabil infecțiile pentru care au fost concepute [36].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a subliniat faptul că lumea „rămâne fără antibiotice”, semnalând alarmantul grad de creștere al rezistenței la antibiotice la nivel global. Recent, apariția bacteriilor rezistente la medicamente a devenit un obstacol semnificativ în tratamentul bolilor infecțioase clinice, cu o creștere asociată a infecțiilor dobândite în spitale [9,37].

Rezistența bacteriană crește pe tot globul, afectând sistemele de sănătate, pe măsură ce noi mecanisme de rezistență continuă să apară și să se răspândească internațional.

Răspândirea globală a rezistenței la antibiotice limitează opțiunile de tratament pentru bolile infecțioase comune, reprezentând

astfel o preocupare urgentă pentru sănătatea publică [11,24,31,37].

Pe măsură ce antibioticele își pierd eficiența, tratarea infecțiilor precum pneumonia, tuberculoza, sepsisul, gonoreea și bolile alimentare devine din ce în ce mai provocatoare, dacă nu imposibilă [8].

La decenii după apariția tratamentelor cu antibiotice, infecțiile bacteriene reprezintă din nou o amenințare gravă. Fără acțiuni imediate și hotărâte, ne aflăm pe cale să intrăm într-o eră post-antibiotică, în care chiar și infecțiile comune și rănille minore ar putea deveni fatale [4,10].

Rezistența la antibiotice

Antibioticele sunt substanțe naturale, sintetice sau semi-sintetice care pot inhiba creșterea microorganismelor responsabile de bolile umane și animale [15,33].

Rezistența la antibiotice, un proces natural, apare atunci când antibioticele care erau anterior eficiente împotriva unor infecții bacteriene specifice își pierd capacitatea de a controla sau ucide acești patogeni [7,20,34].

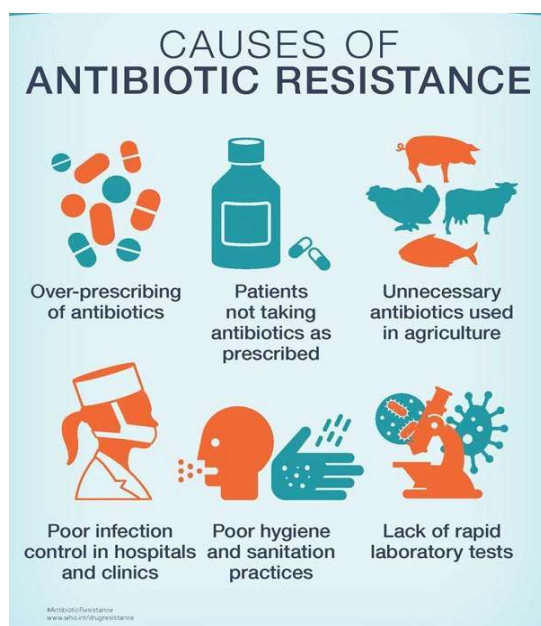


Figura 1. Cauze ale rezistenței la antibiotice
(Sursa: Centers for Disease Control and Prevention,
<https://healthjournalism.org/blog/2019/08/how-a-journalist-overcame-challenges-of-covering-antibiotic-resistance/>)

Expunerea la agenți antimicrobieni elimină bacteriile sensibile, dar permite supraviețuirea și dezvoltarea tulpinilor rezistente, fie în mod natural rezistente, fie care au dobândit trăsături de rezistență, datorită presiunii selective [7].

Deși suprasolicitarea antibioticelor este un factor cheie în dezvoltarea rezistenței, alți factori - cum ar fi utilizarea incorectă, doza greșită și nerespectarea ghidurilor de tratament contribuie, de asemenea, la răspândirea rezistenței [15,21,23].

Mecanismele rezistenței la antibiotice

Este esențial să clarificăm conceptele de persistență și rezistență. Ambele implică un subset mic de celule bacteriene care supraviețuiesc tratamentelor antimicrobiene.

Cu toate acestea, rezistența apare atunci când urmașii unei bacterii moștenesc trăsături care le permit să supraviețuiască la antibiotice.

În schimb, persistența se referă la celulele bacteriene care pot supraviețui temporar agentului antimicrobian, dar nu au gene de rezistență ereditabile pentru generațiile viitoare [16].

Persistența este adesea datorată faptului că anumite celule din populație intră într-o fază de creștere staționară, în timpul căreia sunt mai puțin afectate de antimicrobiene care țintesc celulele care se divid activ [17].

Spre deosebire de celulele ABR, celulele persistente pot deveni susceptibile la antibiotic atunci când reiau creșterea activă și încep o populație nouă.

Bacteriile utilizează patru mecanisme principale pentru rezistența la antibiotice:

1. reducerea absorbției medicamentului,
2. modificarea țintei medicamentului,
3. inactivarea medicamentului și
4. pomparea activă a medicamentului afară din celulă [2].

Aceste mecanisme pot face parte din rezistența înăscută (naturală) sau dobândită și pot diferi în funcție de structura celulară a bacteriei. Limitarea absorbției medicamentului, inactivarea medicamentului și pomparea medicamentului afară sunt mecanisme de

rezistență naturală, în timp ce modificarea țintei medicamentului, inactivarea medicamentului și pomparea medicamentului afară sunt adesea adaptări dobândite [8].

Rezistența la antibiotice: Implicații pentru Sănătatea Publică

Siguranța alimentară este esențială în lanțul de aprovizionare cu alimente, deoarece definește calitatea produsului final și afectează direct încrederea consumatorilor.

Introducerea sistemului Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) a transformat industria alimentară, oferind o abordare structurată pentru gestionarea siguranței alimentare pe toate etapele procesării.

Acest sistem, cunoscut sub denumirea de „Programul de Management al Siguranței Alimentelor”, integrează măsuri preventive pentru a controla riscurile și a prioritiza protecția consumatorilor [16,19].

Multe companii urmează acum acest program pentru a asigura siguranța alimentară, abordând riscurile care ar putea compromite integritatea produsului.

Printre cele mai frecvente riscuri se numără contaminarea microbiană sau chimică accidentală, însă aceste programe adesea ignoră adulterarea intenționată, care poate fi mai greu de detectat [6,13].

Frauda alimentară, cunoscută și sub denumirea de adulterare motivată economic (EMA), implică acțiuni precum alterarea deliberată, substituirea, diluarea sau falsificarea unui produs sau a ingredientelor sale în scopuri financiare.

Deși EMA are rădăcini istorice, aceste practici ilicite s-au extins odată cu globalizarea și comerțul internațional cu alimente.

Datorită industriei alimentare complexe, urmărirea integrității produselor pe parcursul lanțului de aprovizionare este dificilă, iar adulterarea poate avea loc pe durata transportului.

Frauda alimentară nu doar că compromite siguranța produsului, dar are și impacturi

economice, așa cum se poate observa în cazuri precum contaminarea cu melamină a produselor lactate din China din 2008 și ouăle contaminate cu fipronil din 2017.

Ea poate, de asemenea, expune consumatorii la aditivi neautorizați, precum reziduuri de antibiotice, o preocupare tot mai mare privind siguranța alimentelor [14].

De exemplu, reziduuri de antibiotice au fost detectate în diverse alimente, predominant din surse animale, dar și în produse procesate disponibile pe piață [18].

În 2009, transporturi de miere conținând antibiotice au fost etichetate greșit și vândute în Statele Unite, în ciuda nerespectării reglementărilor [29].

Reziduurile de antibiotice sunt mai frecvente în alimentele din țările în dezvoltare, unde supravegherea reglementară și standardele educaționale pot fi mai puțin riguroase. Standardizarea reglementărilor antibiotice pentru agricultură este dificilă din cauza diferențelor regionale în practici [3].

Cu toate acestea, agențiile internaționale, cum ar fi Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA), au lucrat pentru a stabili ghiduri specifice fiecărei țări pentru o reglementare mai bună [2].

Aceste standarde includ aportul zilnic acceptabil (ADI), timpul de retragere (WT) pentru a permite eliminarea antibioticelor din produsele de origine animală și nivelurile maxime de reziduuri (MRL) [22].

În ciuda eforturilor internaționale de a impune MRL prin Organizația Mondială a Comerțului și Codex Alimentarius, monitorizarea reziduurilor de antibiotice rămâne o provocare deoarece MRL-urile variază regional [2,22].

Deficiențele în reglementare și utilizarea incorectă a antibioticelor, atât în context uman cât și animal au permis apariția rezistenței antimicrobiene (AMR) ca un risc major pentru sănătatea publică [34].

AMR reprezintă o amenințare serioasă nu doar pentru siguranța alimentară, ci și pentru sănătatea globală [26]. Din 2015, AMR a fost o

prioritate, cu „Planul de Acțiune Globală împotriva Rezistenței la Antimicrobiene” al OMS promovând utilizarea responsabilă a antibioticelor și strategii pentru reducerea dependenței de antibiotice.

Planul a identificat riscuri în creștere, precum faptul că infecțiile bacteriene comune cum ar fi tuberculoza, infecțiile cu transmitere sexuală, infecțiile tractului urinar, pneumonia și bolile alimentare devin mai greu de tratat din cauza rezistenței răspândite la antibioticele convenționale [28].

Această rezistență a dus la apariția bacteriilor multirezistente (MDR), care pot rezista mai multor antibiotice.

Organismele MDR reprezintă o amenințare gravă pentru sănătatea publică, infecțiile cu patogeni precum:

- *Acinetobacter baumannii*,
- *Escherichia coli*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Enterococcus faecium* și
- *Enterococcus faecalis*,

arătând rate mai mari de mortalitate. Utilizarea iresponsabilă a antibioticelor afectează atât sănătatea publică, cât și stabilitatea economică, prin creșterea costurilor și complexității tratamentelor [17,30,35].

Puține țări au sisteme de supraveghere a utilizării antibioticelor, ceea ce subliniază necesitatea unor reglementări locale și globale cuprinzătoare care să stabilească practici sigure și eficiente pentru antibiotice în industria alimentară [17].

Deși progresele în detecția microbiană au îmbunătățit siguranța alimentară, majoritatea practicilor curente se bazează în continuare pe testarea produselor finale pentru riscuri la sfârșitul procesării.

Această abordare, deși valoroasă pentru anumite scopuri, cum ar fi verificarea loturilor, nu acoperă toate riscurile de contaminare, în special cu reziduuri de antibiotice [38].

Tehnicile comune de detecție includ cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) și spectrometria de masă (MS), care oferă cuantificări precise ale reziduurilor de antibiotice la niveluri scăzute.

Cu toate acestea, aceste metode testează de obicei doar produsele finale, iar reziduurile nu sunt urmărite pe parcursul etapelor procesării, ceea ce este esențial având în vedere riscurile pentru sănătatea publică asociate cu reziduurile de antibiotice în alimente [8].

Prezența reziduurilor de antibiotice afectează sănătatea animalelor, mediul, producția de alimente și siguranța consumatorilor [2].

Antibioticele se pot acumula în culturi, apă potabilă și produse animale, fie ca substanțe originale, fie ca produse secundare.

Un studiu din China a găsit 58 de tipuri de antibiotice în apă și 49 în alimente, estimând un aport zilnic de 310, 200 și 130 ng/kg greutate corporală pentru copii, adolescenți și respectiv adulți [4].

Reziduurile de antibiotice pot cauza probleme directe de sănătate, cum ar fi reacții alergice și toxicitate, precum și contribuind la rezistența la antibiotice [5].

Ele pot provoca reacții alergice cu simptome precum erupții cutanate, boala serică, trombocitopenie, anemie hemolitică și condiții severe, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson [28].

Există, de asemenea, legături potențiale între aceste reziduuri și alte riscuri pentru sănătate, inclusiv hepatotoxicitate, carcinogenează și probleme de reproducție.

Concluzii

Rezistența la antibiotice a devenit o amenințare globală semnificativă pentru sănătate, deoarece bacteriile se adaptează și supraviețuiesc tratamentelor care anterior le eliminau, ducând la răspândirea bolilor, la agravarea acestora și la creșterea mortalității.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) avertizează că lumea „rămâne fără antibiotice”,

subliniind problema în creștere a rezistenței bacteriene, care acum complică tratamentele pentru bolile infecțioase.

Utilizarea excesivă și incorectă a antibioticelor, alături de dozarea incorectă și nerespectarea ghidurilor de tratament, sunt factori cheie în dezvoltarea rezistenței, făcând infecțiile care odată erau tratabile, tot mai greu de gestionat.

Rezistența bacteriană apare prin patru mecanisme principale: reducerea absorbției medicamentului, modificarea țintelor medicamentului, inactivarea medicamentului și expulzarea activă a medicamentului, făcând infecțiile precum pneumonia, tuberculoza și sepsisul mai greu de tratat.

Rezistența la antibiotice afectează nu doar sănătatea umană, ci și siguranța alimentară, reziduurile de antibiotice din produsele de origine animală contribuind la răspândirea rezistenței și reprezentând riscuri pentru sănătatea publică.

Bibliografie

1. **Antimicrobial Resistance Collaborators (ARC).** (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399(10325), 629-655.
2. **Arsène, M.M.J., Davares, A.K.L., Viktorovna, P.I., Andreevna, S.L., Sarra, S., Khelifi, I., Sergueïevna, D.M.** (2022). The Public Health Issue of Antibiotic Residues in Food and Feed: Causes, Consequences, and Potential Solutions. *Vet World*, 15, 662–671.
3. **Bacanli, M., Başaran, N.** (2019). Importance of Antibiotic Residues in Animal Food. *Food Chem Toxicol*, 125, 462–466.
4. **Ben, Y., Hu, M., Zhong, F., Du, E., Li, Y., Zhang, H., Andrews, C.B., Zheng, C.** (2022). Human Daily Dietary Intakes of Antibiotic Residues: Dominant Sources and Health Risks. *Environ Res*, 212, 113387.
5. **Beyene, T.** (2015). Veterinary Drug Residues in Food-Animal Products: Its Risk Factors and Potential Effects on Public Health. *J Vet Sci Technol*, 7, 285.
6. **Brenes, A. Gestión Del Riesgo** (2013). Costa Rica. Available online: <https://hdl.handle.net/20.500.12337/425>.
7. **Cahill, S.M., Desmarchelier, P., Fattori, V., Bruno, A., Cannavan, A.** (2017). Techniques in Food and Agriculture Global Perspectives on Antimicrobial Resistance in the Food Chain. *Food Prot Trends*, 37, 353–360.
8. **Chen, J., Ying, G.G., Deng, W.J.** (2019). Antibiotic Residues in Food: Extraction, Analysis, and Human Health Concerns. *J Agric Food Chem*, 67, 7569–7586.
9. **Cristina, R.T.** (2023). Despre: antibiorezistența în medicina Veterinară. *Veterinary Drug*, 17(2), 3-8.
10. **Cristina, R.T., Kocsis, R., Dégi, J., Muselin, F., Dumitrescu, E., Tirziu, E., Herman, V., Darău, A.P., Opreescu, I.** (2022). Pathology and Prevalence of Antibiotic-Resistant Bacteria: A Study of 398 Pet Reptiles. *Animals (Basel)*, 12(10), 1279. doi: 10.3390/ani12101279.
11. **Dégi, J., Imre, K., Herman, V., Bucur, I., Radulov, I., Petrec, O.C., Cristina, R.T.** (2021). Antimicrobial Drug-Resistant Salmonella in Urban Cats: Is There an Actual Risk to Public Health? *Antibiotics (Basel)*, 10(11), 1404. doi: 10.3390/antibiotics10111404.
12. **Doma, O. A., Cristina, R.T.** (2023). Data on the evolution of the resistance phenomenon to anti-infectives in 16 pig breeding units from Banat. *Veterinary Drug*, 17(2), 73-82.
13. **Fernández, A., Sibera, M., Vidal Ortega, C., Premiumlab, S.** (2017). Guía Para La Prevención Del Fraude En La Industria Agroalimentaria. *Premiumlab*, 7–38.
14. **Food and Drug Administration (FDA) HACCP Principles & Application Guidelines.** Available online: <https://www.fda.gov/food/hazard-analysis-critical-control-point-haccp/haccp-principles-application-guidelines>.
15. **Founou, L.L., Founou, R.C., Essack, S.Y.** (2016). Antibiotic Resistance in the Food Chain: A Developing Country-Perspective. *Front Microbiol*, 7, 1881.
16. **Harbarth, S., Participants, F.T.W.H.-A.I.R.F., Goossens, H., Jarlier, V., Kluytmans, J., Laxminarayan, R., Saam, M., van Belkum, A., Pittet, D.** (2015).

- Antimicrobial Resistance: One World, One Fight! *Antimicrob Resist Infect Control*, 2015, 4, 49.
17. **Haroon, R.M., Rahman, M.M., Sultana, H., et al.** (2020). Antibacterial resistance patterns of bacteria isolated from clinical specimens at Uttara Ibn Sinadiagnostic Centre. *Dhaka Afr J Microbiol Res*, 14(5), 175-181.
18. **Kyuchukova, R.** (2020). Antibiotic Residues and Human Health Hazard - Review. *Bulg J Agric Sci*, 26, 664–668.
19. **Lorenzo-Díaz, F., Fernández-López, C., Lurz, R., Bravo, A., Espinosa, M.** (2017). Crosstalk between Vertical and Horizontal Gene Transfer: Plasmid Replication Control by a Conjugative Relaxase. *Nucleic Acids Res*, 45, 7774–7785.
20. **Nelson, D.W., Moore, J.E., Rao, J.R.** (2019). Antimicrobial Resistance (AMR): Significance to Food Quality and Safety. *Food Qual Saf*, 3, 15–22.
21. **Nji, E., Kazibwe, J., Hambridge, T., Joko, C.A., Larbi, A.A., Dampthey, L.A.O., Nkansa-Gyamfi, N.A., Lundborg, C.S., Lien, L.T.Q.** (2021). High Prevalence of Antibiotic Resistance in Commensal *Escherichia coli* from Healthy Human Sources in Community Settings *Sci Rep*, 11, 3372.
22. **Okocha, R.C., Olatoye, I.O., Adedeji, O.B.** (2018). Food Safety Impacts of Antimicrobial Use and Their Residues in Aquaculture. *Public Health Rev*, 39, 21.
23. **Prestinaci, F., Pezzotti, P., Pantosti, A.** (2015). Antimicrobial Resistance: A Global Multifaceted Phenomenon. *Pathog Glob Health*, 109, 309–318.
24. **Rădulescu A., Crivineanu M., Alexandru DM (2024).** Antibiotic resistance dynamics of the most frequently isolated potentially pathogenic bacteria from the food sector. *Veterinary Drug*, 18 (1), 46-53.
25. **Rădulescu A., Crivineanu M., Alexandru DM (2024).** The importance of antibiotics and the evolution of resistance to antimicrobial substances. *Veterinary Drug*, 18 (1), 35-44.
26. **Rădulescu, A., Alexandru, D.M., Crivineanu, M.** (2024). Identificarea potențialilor agenți patogeni în produsele alimentare și importanța efectuării profilului de rezistență la antibiotice. *Practica Veterinara*, 44 (3).
27. **Silveira, R.F., Roque-Borda, C.A., Vicente, E.F.** (2021). Antimicrobial Peptides as a Feed Additive Alternative to Animal Production, Food Safety and Public Health Implications: An Overview. *Anim Nutr*, 7, 896–904.
28. **Strathdee, S.A., Davies, S.C., Marcelin, J.R.** (2020). Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election. *Lancet.*, 396(10257), 1050-1053
29. **Strayer, S.E., Everstine, K., Kennedy, S.** (2014). Economically Motivated Adulteration of Honey: Quality Control Vulnerabilities in the International Honey Market. *Food Prot. Trends*, 34, 8–14.
30. **Tîrziu, E., Bărbălan, G., Morar, A., Herman, V., Cristina, R.T., Imre, K.** (2020). Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Profile of *Salmonella* spp. in Raw and Ready-To-Eat Foods and *Campylobacter* spp. in Retail Raw Chicken Meat in Transylvania, Romania. *Foodborne Pathog Dis*, 17(8), 479-484. doi: 10.1089/fpd.2019.2738.
31. **Ugwu, M.C., Shariff, M., Nnajide, C.M., et al.** (2020). Phenotypic and molecular characterization of β -lactamases among enterobacterial uro-pathogens in southeastern Nigeria. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 5843904-5843909.
32. **WHO. Antibiotics resistance.** (2022). <https://www.who.int/news-room/fact-sheet/detail/antibiotic-resistance>
33. **World Health Organization (WHO).** (2011). Tackling Antibiotic from a Food Safety Perspective in Europe; *World Health Organization: Geneva, Switzerland*, pp. 8–12.
34. **World Health Organization. WHO.** (2015). Library Cataloguing-in-Publication Data Global Action Plan on Antimicrobial Resistance; *WHO Document Production Services: Geneva, Switzerland*, ISBN 9789241509763.
35. **Wu, Q., Sabokroo, N., Wang, Y., Hashemian, M., Karamollahi, S., Kouhsari, E.** (2021). Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-resistance *Staphylococcus*

- aureus isolates. *Antimicrob Resist Infect Control*, 10:101.
36. **Zhang, Q., Cheng, L., Wang, J., Hao, M., Che, H.** (2021). Antibiotic-Induced Gut Microbiota Dysbiosis Damages the Intestinal Barrier, Increasing Food Allergy in Adult Mice. *Nutrients*, 13, 3315.
37. **Zhu, Y., Huang, W.E., Yang, Q.** (2022). Clinical perspective of antimicrobial resistance in bacteria. The opinion on recent clinic antibiotics abuse. *Infect Drug Resist*, 15, 735-746.
38. **Zwietering, M.H., Jacxsens, L., Membré, J.M., Nauta, M., Peterz, M.** (2016). Relevance of Microbial Finished Product Testing in Food Safety Management. *Food Control*, 60, 31–43.

PRO-PUPPY

COMPRIMATE PENTRU
CĂȚEI ÎN CREȘTERE ȘI CĂȚELE ÎN LACTAȚIE

Prezentare
100
comprimate



Aminoacizi

Oligo-elemente

Vitamine, minerale

COMPRIMATE PENTRU
CĂȚEI ÎN CREȘTERE ȘI CĂȚELE ÎN LACTAȚIE

Produsul conține un complex de vitamine, minerale și aminoacizi, într-un excipient cu gust plăcut de ficat, care asigură palatabilitatea produsului și poate fi administrat ca atare ori în amestec cu hrana.



www.pasteur.ro

Potențialul terapeutic al lizatelor bacteriene: aplicații și perspective de viitor The therapeutic potential of bacterial lysates: applications and future perspectives

Diana Mihaela Alexandru^{1,*}, Diana Larisa Ancuța²

1. Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, București, România

2. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino”, București, România

*Corresponding author: albu.dm@gmail.com

Cuvinte cheie: lizate bacteriene, agenți imunomodulatori, infecții respiratorii, imunoterapia

Keywords: bacterial lysate, immunomodulatory agents, respiratory infections, immunotherapy

Rezumat

Utilizarea lizatelor bacteriene în terapie a câștigat avânt datorită capacității lor de a modula răspunsurile imune ale gazdei. Aceste preparate, derivate din liza celulelor bacteriene, conțin componente antigenice care stimulează atât imunitatea innăscută, cât și cea adaptativă. În ciuda aplicațiilor lor clinice în patologii infecțioase, alergice și oncologice, mecanismele moleculare care stau la baza eficacității lor rămân subexplorate. Acest articol trece în revistă înțelegerea actuală a lizatelor bacteriene, concentrându-se pe aplicațiile lor terapeutice și pe direcțiile viitoare de cercetare.

Abstract

The use of bacterial lysates in therapy has gained momentum due to their ability to modulate host immune responses. These preparations, derived from bacterial cell lysis, contain antigenic components that stimulate both innate and adaptive immunity. Despite their clinical applications in infectious, allergic, and oncological pathologies, the molecular mechanisms underlying their efficacy remain underexplored. This article reviews the current understanding of bacterial lysates, focusing on their therapeutic applications and future research directions.

Introducere

Lizatele bacteriene (LB) au ieșit în evidență ca agenți imunomodulatori cu aplicații largi în medicină.

Derivate din liza celulelor bacteriene, aceste preparate conțin un amestec de componente bacteriene, inclusiv proteine, lipopolizaharide și ADN, care interacționează cu sistemul imunitar al gazdei pentru a îmbunătăți răspunsurile atât innăscute, cât și adaptative.

Din punct de vedere clinic, lizatele bacteriene și-au demonstrat eficacitatea în gestionarea infecțiilor (în special la nivelul tractului respirator), îmbunătățirea răspunsurilor la vaccin și atenuarea reacțiilor

alergice. Interacțiunea sistemului imunitar cu componentele microbiene a fost esențială în modelarea abordărilor terapeutice ale bolilor infecțioase și legate de sistemul imunitar.

În ciuda utilizării lor îndelungate, mecanismele precise prin care lizatele bacteriene își exercită efectele rămân un subiect de cercetare în curs [24].

Lizatele bacteriene reprezintă un amestec format din antigene obținute din liza bacteriilor dintr-o cultură, care ulterior este liofilizat prin procedee mecanice sau chimice și amestecat cu excipienți pentru a fi tabletat.

Procedura chimică de liofilizare implică folosirea substanțelor cu pH alcalin, însă acestea pot să denatureze fracțiunea proteică

și să reducă capacitatea imunogenă. Astfel, este preferată metoda mecanică de obținere, întrucât păstrează structura antigenelor [1].

Lizatele bacteriene au fost introduse în protocoale terapeutice încă din 1970, însă în prezent utilizarea lor aduce noi beneficii, demonstrându-se că pot reprezenta o alternativă utilă în locul administrării antibioticelor [13,22].

Studiile au arătat că LB-urile sunt imunostimulatori eficienți, declanșând răspunsuri specifice ale sistemului imunitar, motiv pentru care se folosesc fie preventiv, fie cu scop curativ în mai multe infecții bacteriene sau virale [21].

Cel mai des au fost utilizate cu succes lizatele pentru infecții ale tractului respirator sau în tratamentul bolii pulmonare obstructive [11,21].

În ultimele decenii, diferite studii care investighează LB-urile au arătat, de asemenea, efectul lor benefic în prevenirea și terapia dermatitei atopice, rinitei alergice și astmului la copii și adulți [12].

De-a lungul timpului lizatele bacteriene s-au dovedit a fi eficiente mai ales la pacienții geriatrici și la copiii. La aceste două categorii de pacienți sunt alese protocoale terapeutice care includ produse care au la bază agenți microbieni inactivați, pentru creșterea reactivității imunitare.

La copii, răspunsul în anticorpi la contactul cu virusuri sau bacterii nu este cel așteptat deoarece sistemul imunitar nu este pe deplin dezvoltat. De asemenea, și în cazul vârstnicilor răspunsul imunitar nu este prompt și adecvat deoarece aceștia au un sistem imunitar senescent [1].

În prezent, în statele membre ale UE există autorizații de punere pe piață pentru utilizarea în afecțiuni respiratorii pentru opt medicamente care conțin șase combinații diferite de lizate de tulpini bacteriene.

Medicamentele au diferite denumiri în statele membre, însă cele mai cunoscute sunt Ismigen, Broncho-Vaxom, Ribomunyl, Luivac, Lantigen B [7].

De obicei, aceste produse conțin amestecuri de mai multe specii bacteriene, cel mai frecvent responsabile de inflamațiile tractului respirator, inclusiv *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus cactus*, *Influenzae pneumoniae* și *Nemonise*, compoziția în funcție de produs fiind sistematizată în figura 1 [13].

Scopul acestui scurt review este de a oferi o imagine de ansamblu asupra mecanismelor moleculare și imunomodatoare ale lizatelor bacteriene, a aplicațiilor lor terapeutice și a perspectivelor viitoare, subliniind potențialul lor în medicina personaliată.

	Ismigen	Luivac	Broncho-Vaxom	Ribomunyl
<i>Staphylococcus aureus</i>	X	X	X	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Xtype 1, 2, 3, 5, 8, 47	X	X	X
<i>Streptococcus pyogenes</i>	X	X	X	X
<i>Streptococcus viridans</i>	X	<i>Streptococcus mitis</i>	X	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	X	X	X	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X	X	X	X
<i>Klebsiella ozaenae</i>	X	–	X	–

Figura 1. Compoziția lizatelor bacteriene utilizate în prevenirea infecțiilor tractului respirator. (Sursa: Jurkiewicz și Zielnik-Jurkiewicz, 2018)

Mecanismul de acțiune al lizatelor bacteriene

Declanșarea răspunsului imun în urma administrării de lizate bacteriene se realizează prin recunoașterea particulelor de antigen de către receptorii celulari specifici (TLR - Toll Like Receptors) exprimați pe

suprafața membranei monocitelor și macrofagelor.

Acestea din urmă, sunt activate și induc diferențierea CD, rezultând stimularea limfocitelor T, în special a limfocitelor T helper [1,19].

LB-urile pot activa chiar și limfocitele B care prin diferențiere generează anticorpi specifici IgA, acești anticorpi fiind primii care acționează împotriva bacteriilor [15].

Ca rezumat al mecanismului de acțiune al LB se poate sugera că acestea sunt capabile de a genera răspunsuri în celulele imunocompetente prin activare celulară directă, prin stimularea celulelor imunoefectoare sau prin producerea de citokine și diferite căi de semnalizare [1,23].

Este necesară activarea atât a căilor imunologice nespecifice, cât și a celor specifice pentru ca lizatele bacteriene să își exercite impactul imun.

Activarea mecanismelor nespecifice (sistemul imunitar înăscut) implică transmiterea semnalului de către TLR-uri (TLR-2/TLR-6, TLR-9 și TLR-7/TLR-8), o creștere a chimiotaxiei, precum și a activității citotoxice și fagice a fagocitelor, o creștere a activității celulelor natural killer, activare de CD împreună cu o proliferare a capacității lor de prezentare a antigenului și o migrare crescută în tractul respirator.

Activarea unor mecanisme specifice (sistemul imunitar dobândit) este marcată de o concentrație crescută de imunoglobuline (Ig) A și anticorpi IgG, creșterea activității celulelor T și capacitatea de a activa alte mecanisme specifice (activarea celulelor T și B), activarea celulelor B (CCL2, CCL3, CCL20, CCL22, BAFF, IL-6 și APRIL) și activitate crescută a celulelor T regatoare CD4+ CD25+ Foxp3+ [18]. (Fig. 2)

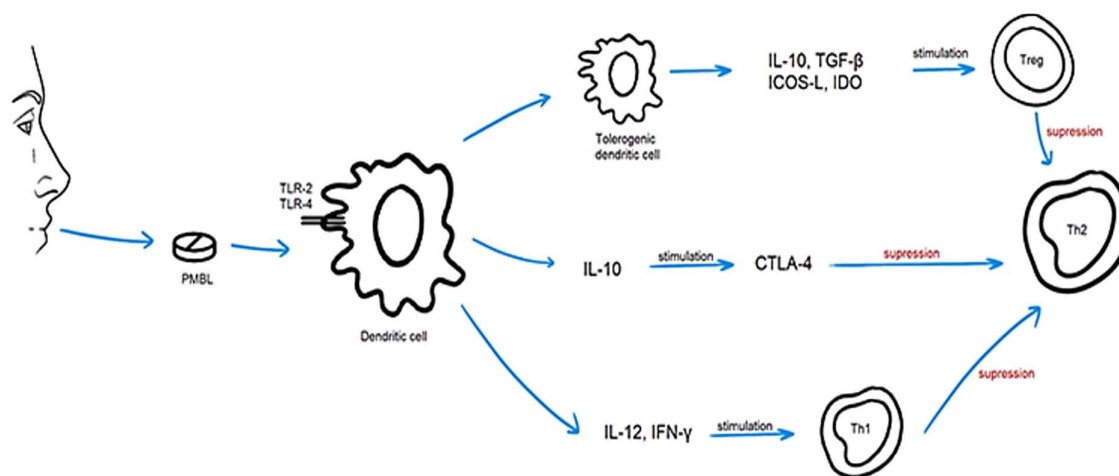


Figura 2. Mecanismul de acțiune al lizateelor bacteriene. (Sursa: Janeczek și col., 2022)

În terapia cancerului, activarea și stimularea celulelor NK și a macrofagelor folosind produse bacteriene au indicat capacitatea de a corecta inadecvarea micromediului tumoral imunosupresor.

Activarea clasică a macrofagelor, care este asociată cu IL-12 ridicat și IL-10 scăzut, de către produsele bacteriene poate compensa efectele protumorale asociate tumorii.

IL-10 reglează în mod eficient citokinele proinflamatorii, inclusiv IL-1, IL-6 și TNF- α , deși acțiunile sale nu se limitează doar la acești mediatorii.

De fapt, IL-10 inhibă, de asemenea, sinteza substanțelor chemotactice precum IL-8 și chemokinele care pot atrage mai multe leucocite la locul inflamației [18]. (Fig. 3).

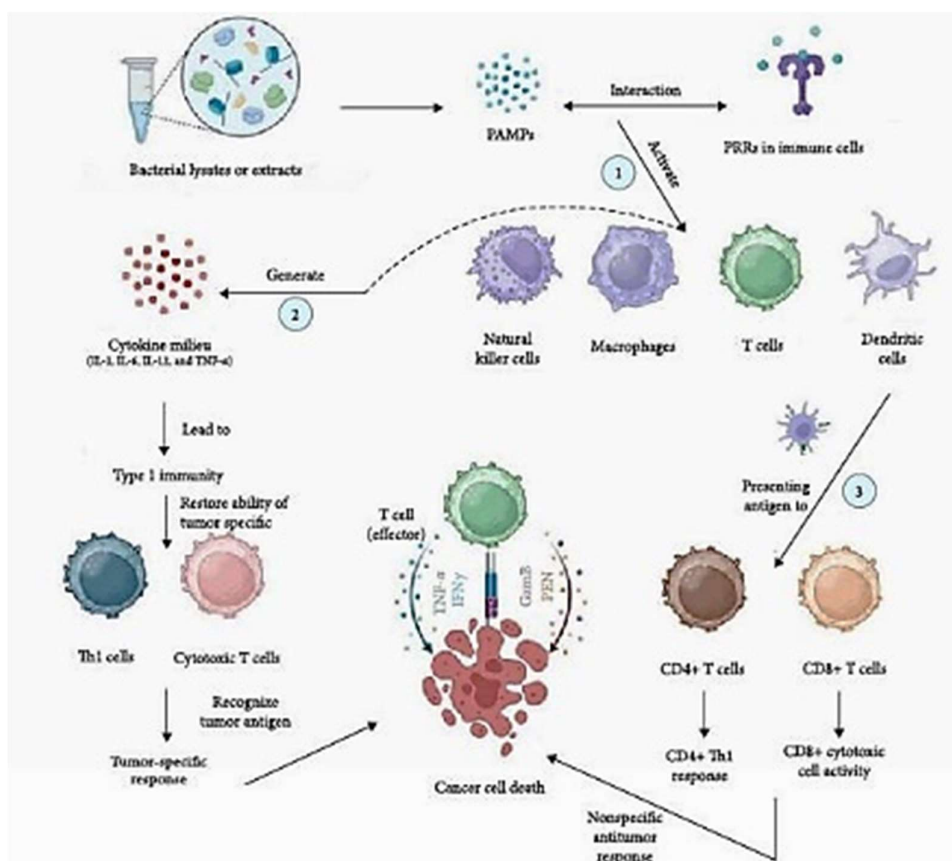


Figura 3. Modul de acțiune al lizatelor bacteriene în imunoterapiei cancerului. (Sursa: Rahman și col., 2024)

Aplicații clinice ale lizatelor bacteriene

Utilizarea LB-urilor în infecții respiratorii

Beneficiile și eficacitatea lizatelor bacteriene în prevenirea infecțiilor bacteriene recurente au fost confirmate în numeroase studii clinice.

Rezultatele analizelor sugerează un potențial semnificativ pentru utilizarea redusă a antibioticelor în infecțiile recurente ale tractului respirator, în special la copii [13].

Meta-analiza efectuată de Del-Rio-Navarro și col. a arătat că, comparativ cu placebo, lizatele bacteriene au redus incidența infecțiilor tractului respirator cu 41,21% [6].

Schaad și col. au demonstrat că eficacitatea prevenirii infecțiilor tractului respirator a fost cu atât mai mare cu cât a fost incidența infecțiilor, confirmând astfel o mai

bună eficacitate a lizatelor bacteriene la pacienții care suferă de recidive mai frecvente.

Reducerea ratei de incidență a fost cu 35,5% comparativ cu placebo [20].

Gutierrez-Tarango și Berber au observat că lizatele bacteriene nu numai că au redus incidența inflamațiilor tractului respirator, dar au și scurtat durata infecțiilor și au redus numărul de cure de antibiotice [9,13].

Cai și col. au investigat în studiile sale efectul adăugării unor produse pe bază de lizate bacteriene în terapia tuberculozei pulmonare.

Progresia bolii în urma infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* este strâns asociată cu răspunsul imun al gazdei, marea majoritate a pacienților cu tuberculoză având o funcție imunitară redusă. Imunoterapiile pot regla sistemul imunitar la pacienții cu infecție tuberculoasă latentă sau boală activă,

rezultând un control mai bun al replicării *Mycobacterium tuberculosis*.

Dovezile prezentate în studiul său privind beneficiul lizatelor bacteriene la pacienții cu tuberculoză sunt încurajatoare, oferind un prognostic mai bun [4, 24].

Meta-analizele efectuate de Troiano și col. și de Huang și col., privind utilizarea lizatelor bacteriene în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) a demonstrat că acestea contribuie semnificativ la reducerea numărului mediu de exacerbări BPOC dar și a numărului de zile de tratament cu antibiotice.

Astfel, lizatele bacteriene ar putea evita utilizarea excesivă a antibioticelor și impicit, instalarea și dezvoltarea fenomenului de rezistență la antibiotice [5,11, 22].

Utilizarea LB-urilor în afecțiuni alergice

Han și colab. au studiat efectul imunomodulator al unor lizate bacteriene asupra rinitei alergice la șoareci și au stabilit faptul că produsele pe bază de lizate bacteriene pot reprezenta un candidat ieftin și util în prevenirea rinitei alergice [10].

Meng și colab. au observat că produsul OM-85, pe bază de lizate bacteriene, ar putea atenua rinita alergică persistentă la pacienți prin îmbunătățirea echilibrului citokinelor Th1/Th2 al mucoasei nazale [17].

Rezultatele studiului efectuat de Banche și col. privind utilizarea LB-urilor în rinita alergică, au arătat o atenuare semnificativă a simptomelor în grupul la care s-au folosit lizatele, prezentând scăderea congestiei nazale, a rinoreei și a simptomelor oculare [2,14].

În 2015, Lu și colab. au prezentat rezultatele unui studiu pe care l-au efectuat pentru a evalua eficiența unor lizate bacteriene combinate cu tratamentul convențional asupra astmului la copii, evidențiind eficiența LB-urilor în reducerea frecvenței atacurilor de astm [14,16].

Studiul efectuat de Emeryk și col. a indicat, de asemenea, o reducere

semnificativă a frecvenței și duratei exacerbărilor astmului și a utilizării medicamentelor de calmare în grupul la care s-au folosit LB-urile, față de grupul placebo [8,14].

În 2017, Bodemer și col. au efectuat un studiu privind eficacitatea clinică a unor lizate bacteriene în tratamentul dermatitei atopice.

Rezultatele lor au confirmat eficacitatea LB, pacienții din grupul de observare având semnificativ mai puține erupții noi [3].

Utilizarea LB-urilor în afecțiuni neoplazice

Numeroase studii sugerează că lizatele bacteriene pot acționa ca adjuvanți, sporind eficacitatea vaccinurilor antitumorale.

Capacitatea lor de a stimula celulele dendritice și de a promova răspunsurile celulelor T citotoxice, le face candidați promițători pentru imunoterapie împotriva cancerului.

Mai multe extrase ce conțin lizate bacteriene sunt explorate în afecțiunile neoplazice datorită faptului că acestea îmbunătățesc sistemul imunitar al pacientului și capacitatea de a răspunde la celulele tumorale, limitând și prevenind dezvoltarea și răspândirea tumorii [18].

Discuții și perspective viitoare

Pe măsură ce știința fundamentală, tehnologia și cercetarea clinică avansează, lizatele bacteriene se vor impune progresiv ca produse inovatoare pentru combaterea cancerului și a altor boli infecțioase.

Investigațiile ulterioare vor permite înțelegerea pe deplin a mecanismului de acțiune și vor dezvălui probabil cum funcționează imunoterapia cu lizate bacteriene, inclusiv modul în care constituenții bacterieni controlează răspunsurile imune.

Acest lucru va accelera dezvoltarea unor medicamente mai concentrate și mai eficiente [18].

Cu toate că numeroase cercetări au demonstrat eficacitatea lizatelor bacteriene în diferite patologii, se consideră că există o nevoie urgentă de studii de înaltă calitate și cu dimensiuni mari ale eșantionului privind utilizarea clinică a LB-urilor cu diferite compoziții de antigen bacterian.

De asemenea, sunt necesare cercetări care să prezinte diferite metode de preparare, căi de administrare și dozare [14].

Deși în ultimii ani s-a înregistrat o creștere a frecvenței studiilor clinice care utilizează lizate bacteriene, datele privind includerea acestora în terapie rămân limitate.

Totuși, beneficiile ce țin de eficacitatea clinică și siguranța adăugării LB-urilor la terapiile standard sunt motive evidente pentru continuarea cercetărilor în acest domeniu [12].

Concluzii

Lizatele bacteriene constau în fragmente derivate din celule bacteriene lizate și reprezintă o clasă unică de imunostimulatori capabili să sporească imunitatea gazdei.

Deși inițial au fost folosite doar în prevenirea și tratamentul infecțiilor respiratorii recurente, aplicațiile lor clinice s-au extins în managementul alergiilor și imunoterapia cancerului.

Eficacitatea LB-urilor este susținută de studiile care demonstrează capacitatea acestora de a activa imunitatea înăscută și adaptativă, atunci când sunt introduse în schema de tratament.

Lizatele bacteriene sunt imunomodulatori versatili în mai multe domenii medicale, de la infecții la cancer, însă pentru a-și realiza pe deplin potențialul sunt necesare mai multe cercetări care să abordeze provocările legate de standardizare și terapeutică.

Bibliografie

1. **Ancuța, D.L. (2024).** Osteointegrarea implantului dentar pe model experimental

animal de parodontită și evaluarea eficienței medicației antiîmpingere. Teză de doctorat, Conducător Științific: Prof. Univ. Dr. Maria Crivineanu, Școala doctorală de Medicină Veterinară București.

2. **Banche, G., Allizond, V., Mandras, N., Garzaro, M., Cavallo, G.P., Baldi, C., Scutera, S., Musso, T., Roana, J., Tullio, V., Carlone, N.A., Cuffini, A.M. (2007).** Improvement of Clinical Response in Allergic Rhinitis Patients Treated With an Oral Immunostimulating Bacterial Lysate: In Vivo Immunological Effects. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 20(1):129–38. doi: 10.1177/039463200702000115.
3. **Bodemer, C., Guillet, G., Cambazard, F., Boralevi, F., Ballarini, S., Milliet, C., Bertuccio, P., La Vecchia, C., Bach, J.F., de Prost, Y. (2017).** Adjuvant Treatment With the Bacterial Lysate (Om-85) Improves Management of Atopic Dermatitis: A Randomized Study. *PLoS One*, 12(3):e0161555. doi: 10.1371/journal.pone.0161555.
4. **Cai, Q.S., Zhu, M., Chen, Y.Y., Xia, Q., Sun, Y.P. (2018).** Study on the effect of short course chemotherapy combined with broncho-vaxom on the prognosis of new smear positive pulmonary tuberculosis patients. *Chin J Prim Med Pharm*, 25:87-91. doi: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2018.01.023.
5. **Cristina, R.T. (2023).** Despre: antibiorezistența în medicina Veterinară. *Veterinary Drug*, 17(2), 3-8.
6. **Del-Rio-Navarro, B.E., Espinosa Rosales, F., Flenady, V., Sienra-Monge, J.J. (2006).** Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(4):CD004974. doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
7. **EMA Committee, Bacterial lysates EMEA-H-A-31-1465,** https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/bacterial-lysate-medicines-article-31-referral-annex-iii_en.pdf
8. **Emeryk, A., Bartkowiak-Emeryk, M., Raus, Z., Braido, F., Ferlazzo, G., Melioli, G. (2018).** Mechanical Bacterial Lysate Administration Prevents Exacerbation in Allergic Asthmatic Children-The Eolia Study.

- Pediatr Allergy Immunol*, 29(4): 394–401. doi: 10.1111/pai.12894.
9. **Gutierrez-Tarango, M.D., Berber, A.** (2001). Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*, 119: 1742–1748.
 10. **Han, L., Zheng, C.P., Sun, Y.Q., Xu, G., Wen, W., Fu, Q.L.** (2014). A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy*, 28:110–116. doi: 10.2500/ajra.2013.27.4021.
 11. **Huang, Y., Pei, Y., Qian, Y., Yao, Z., Chen, C., Du, J., Shi, M., Zhou, T.** (2022). A Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne)*, 9:877124. doi: 10.3389/fmed.2022.877124.
 12. **Janeczek, K., Kaczyńska, A., Emeryk, A., Cingi, C.** (2022). Perspectives for the Use of Bacterial Lysates for the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *J Asthma Allergy*, 15:839–850. doi: 10.2147/JAA.S360828.
 13. **Jurkiewicz, D., Zielnik-Jurkiewicz, B.** (2018). Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol.*, 72(5):1–8. doi: 10.5604/01.3001.0012.7216.
 14. **Kaczynska, A., Klosinska, M., Janeczek, K., Zarobkiewicz, M., Emeryk, A.** (2022). Promising Immunomodulatory Effects of Bacterial Lysates in Allergic Diseases. *Front Immunol*, 13:907149. doi: 10.3389/fimmu.2022.907149.
 15. **Lanzilli, G., Falchetti, R., Tricarico, M., Ungheri, D., Fuggetta, M.P.** (2005). In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 18(2): 245–254.
 16. **Lu, Y., Li, Y., Xu, L., Xia, M., Cao, L.** (2015). Bacterial Lysate Increases the Percentage of Natural Killer T Cells in Peripheral Blood and Alleviates Asthma in Children. *Pharmacology*, 95 (3-4):139–44. doi: 10.1159/000377683.
 17. **Meng, Q., Li, P., Li, Y., Chen, J., Wang, L., He, L., Xie, J., Gao, X.** (2019). Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa. *Rhinology*, 57(6):451–459. doi: 10.4193/Rhin19.161.
 18. **Rahman, M.M., Grice, I.D., Ulett, G.C., Wei, M.Q.** (2024). Advances in Bacterial Lysate Immunotherapy for Infectious Diseases and Cancer. *J Immunol Res*, 2024:4312908. doi: 10.1155/2024/4312908.
 19. **Rozy, A., Chorostowska-Wynimko, J.** (2008). Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol.*, 76(5):353–9.
 20. **Schaad, U.B.** (2010). OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J. Pediatr*, 6, 1: 5–12.
 21. **Suárez, N., Ferrara, F., Rial, A., Dee, V., Chabalgoity, J.A.** (2020). Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*, 8:545. doi: 10.3389/fbioe.2020.00545.
 22. **Troiano, G., Messina, G., Nante, N.** (2021). Bacterial lysates (OM-85 BV): a cost-effective proposal in order to contrast antibiotic resistance. *J Prev Med Hyg*, 62(2): E564–E573. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1734. Erratum in: *J Prev Med Hyg*. 2021 Sep 15;62(3):E790–E792. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.3.1734.
 23. **Villa, E., Garelli, V., Braido, F., Melioli, G., Canonica, G.W.** (2010). May we strengthen the human natural defenses with bacterial lysates?. *The World Allergy Organization journal*, 3(8 Suppl), S17–S23.
 24. **Zhu, L.L., Wang, Y.H., Feng, J.H., Zhou, Q.** (2024). Oral Bacterial Lysate OM-85: Advances in Pharmacology and Therapeutics. *Drug Des Devel Ther*, 18:4387–4399. doi: 10.2147/DDDT.S484897.



PRODUSE INJECTABILE



ANTIINFECTIOASE

Amoxicilină FP 20%
C.T.P. 12
Enrofloxacină FP 10%
Enrofloxacină FP 5%
Gentamicină FP 10%
Kanamicină FP 25%
Lincomicină spectinomycină 5/10
Oxitetracilină FP 10%
Oxitetracilină FP 20% Retard
Penstrep
Tilozină FP
Tiamulin FP 10%

VITAMINE

REHIDRATANTE

Boroalucinat de calciu 38%
Sel-E-Vit
Vitamina AD3E
Vitamina B1+B6
Vitamina C FP 10%
Vitamina K3

ANTI PARAZITARE

Evomec
Evomec Plus
Prazicist

ANTIINFLAMATOARE

Dexametazonă

PRODUSE HORMONALE

Oxitocină FP
Progesteron FP
Proliz

ANESTEZICE

Vetased



www.pasteur.ro

Direcții noi în lupta cu antibioretistența New directions in the fight against antibiotic resistance

Folescu Mihai, Dumitrescu Eugenia, Florin Muselin, Alexandru O. Doma, Cocos Daiana, Larisa Ardelean, Cristina T. Romeo
FMV Timișoara

mikefolescu@gmail.com

Cuvinte cheie: AI, raspunsul imunitar, antibioretistența, farmaceutice, perete celular, mecanism de acțiune.

Key words: AI, immune response, antibiotic resistance, pharmaceuticals, cell wall, mechanism of action.

Rezumat

Antibioticele au transformat medicina, permițând tratamente eficiente pentru infecții fatale în trecut și sprijinind progrese importante, cum ar fi chirurgia și transplanturile. Totuși, rezistența tot mai larg răspândită reduce eficiența acestora, iar descoperirea de noi medicamente devine crucială în lupta continuă împotriva patogenilor umani. Antibioretistența reprezintă una dintre cele mai mari provocări ale medicinei moderne, având un impact semnificativ asupra tratamentului infecțiilor bacteriene. Dezvoltarea rezistenței la antibiotice face ca tratamentele standard să devină ineficiente, ceea ce pune viețile pacienților în pericol și limitează opțiunile terapeutice disponibile. În fața acestei crize globale, cercetările recente deschid noi direcții în combaterea antibioretistenței, concentrându-se pe descoperirea de antibiotice inovative, soluții alternative și strategii de prevenire a răspândirii rezistenței. Aceste progrese sunt esențiale pentru a răspunde provocărilor viitoare în domeniul sănătății.

Abstract

Antibiotics have transformed medicine, enabling effective treatments for infections that were once fatal and supporting significant advancements such as surgery and organ transplants. However, the growing spread of resistance reduces their effectiveness, making the discovery of new drugs crucial in the ongoing battle against human pathogens. Antibiotic resistance represents one of the greatest challenges of modern medicine, having a significant impact on the treatment of bacterial infections. The development of antibiotic resistance renders standard treatments ineffective, putting patients' lives at risk and limiting available therapeutic options. In the face of this global crisis, recent research is opening new directions in combating antibiotic resistance, focusing on the discovery of innovative antibiotics, alternative solutions, and strategies to prevent the spread of resistance. These advances are essential for addressing future health challenges.

1. Descoperirea unui nou antibiotic în microbii din solul Carolinei de Nord.

Un nou antibiotic, produs de bacterii crescute în laborator, poate distruge „superbacteriile” fără a le determina să devină mai rezistente la tratament, sugerează un studiu preliminar. Cercetătorii au izolat antibioticul, numit *clovibactina*, dintr-o bacterie numită *Eleftheria terrae* subspecia *carolina*, pe care au colectat-o din probe de sol din Carolina de Nord [20].

Clavibactina este un antibiotic chimic nou, care provine din ceea ce se numeste

„materia întunecată” a bacteriilor bacterii care nu au fost cultivate până acum în laborator.

Acesta nu este toxic, lucru ce reiese din experimentele pe animale și se dovedește mai eficient decât antibioticul de referință vancomicina, care este folosit pentru tratarea infecțiilor bacteriene rezistente la alte medicamente, dar care începe să devină ineficace împotriva unor tulpini de bacterii [19].

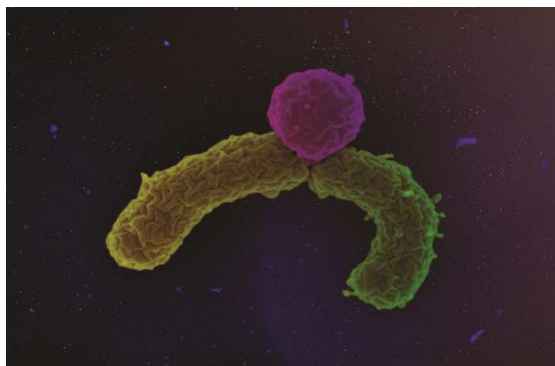


Fig. 1. *Eleftheria terrae* subspecies *carolina*.
Sursa: William Fowle, Northeastern University [42]

Mecanismele clasice de acțiune ale antibioticelor

Antibioticele acționează prin diferite mecanisme pentru a distruge sau a inhiba creșterea bacteriilor, ținând cont de caracteristicile celulelor bacteriene și de modul în care acestea se diferențiază de celulele umane.

Principalele mecanisme de acțiune ale antibioticelor includ:

Inhibarea sintezei peretelui celular:

Peretele celular al bacteriilor este esențial pentru integritatea lor. Unele antibiotice, cum sunt penicilinele și cefalosporinele, împiedică sinteza acestui perete, determinând astfel ruperea bacteriilor. Acestea se leagă de enzimele implicate în formarea peretelui celular, ceea ce duce la liza celulei bacteriene și la moartea bacteriei.

Inhibarea sintezei proteinelor:

Bacteriile au ribozomi proprii, diferiți de cei ai celulelor umane, iar antibioticele care vizează sinteza proteinelor inhibă activitatea ribozomilor bacterieni.

De exemplu, macrolidele (cum ar fi eritromicina) și tetraciclina se leagă de ribozomii bacteriali și blochează procesul de traducere a informației genetice în proteine, esențial pentru supraviețuirea bacteriilor [9].

Inhibarea sintezei acidului nucleic:

Alte antibiotice, cum sunt chinolonele și rifamicinele, inhibă enzimele bacteriene implicate în sinteza ADN-ului și ARN-ului. De exemplu, chinolonele blochează ADN-giraza,

o enzimă esențială pentru replicarea ADN-ului bacterian. Fără acest mecanism de replicare, bacteriile nu pot să se înmulțească și mor.

Modificarea permeabilității membranei celulare: Anumite antibiotice, cum sunt polimixinelor, intervin în structura membranei celulare a bacteriilor, determinându-le să își piardă integritatea.

Aceste antibiotice formează canale în membrană, care permit scurgerea conținutului celular esențial și duc la moartea bacteriei [41].

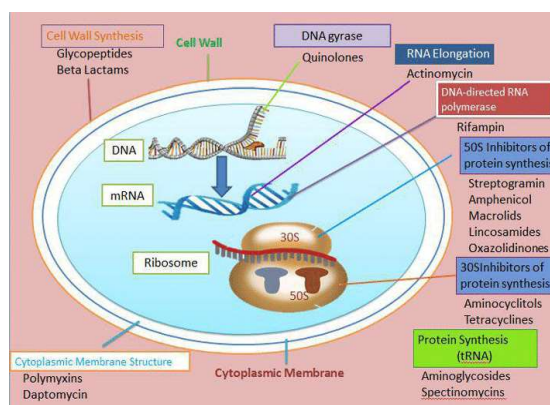


Fig. 2. Diferite mecanisme de acțiune ale antibioticelor

Sursa: https://www.researchgate.net/figure/The-mechanism-of-action-of-different-types-of-antibiotics-Antibacterial-action-generally_fig4_315925913 [43].

Inhibarea metabolismului bacterian:

Unele antibiotice, cum ar fi sulfonamidele, interferează cu metabolismul bacterian prin inhibarea enzimelor implicate în sinteza acidului folic, o substanță esențială pentru multiplicarea bacteriilor. Aceste antibiotice acționează prin blocarea unei etape cheie a metabolismului, care împiedică bacteriile să-și producă materialele necesare pentru creștere [37].

Acțiunea asupra biosintezei lipidelor:

Unele antibiotice, cum ar fi lipopeptidele, afectează biosinteza lipidelor în membrana bacteriană. Acestea perturbă formarea și întreținerea membranei bacteriale, ceea ce duce la moartea celulei bacteriene.

Fiecare dintre aceste mecanisme vizează o componentă sau un proces vital pentru supraviețuirea bacteriilor, iar în funcție

de modul în care antibioticul acționează, acesta poate fi clasificat ca bactericid (care distruge bacteriile) sau bacteriostatic (care inhibă creșterea și înmulțirea bacteriilor).

De asemenea, antibioticele pot fi cu spectru larg, având efect asupra unui număr mare de tipuri de bacterii, sau cu spectru îngust, acționând doar asupra unor tulpini bacteriene specifice [29].

Bacteriile necultivate

Bacteriile necultivate reprezintă o sursă vastă (aproape 99% din toate speciile) și neexploată de noi structuri de produse naturale. Recent, dezvoltarea tehnicii iChip a oferit acces la o mare diversitate de specii bacteriene necultivate, ceea ce a dus la descoperirea *teixobactinei*, izolată din bacteria de sol *Eleftheria terrae* [26].

Teixobactina prezintă o activitate antibacteriană excelentă și o structură chimică unică.

Aceasta blochează biosinteza peretelui celular prin legarea specifică de precursori lipidici, formând structuri supramoleculare care perturbă stabilitatea membrane [33].

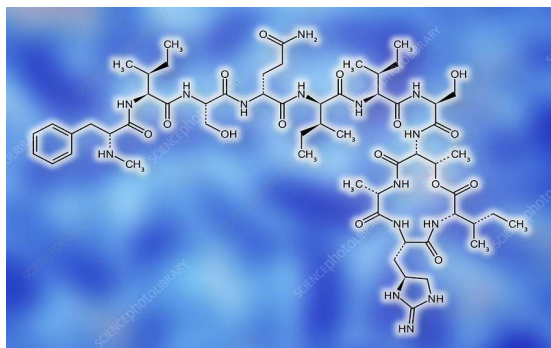


Fig. 3. Teixobactina – formula chimică

Sursa: <https://www.sciencephoto.com/media/642105/view/teixobactin-antibiotic-formula> [44]

Alte antibiotice cu mecanisme de acțiune noi descoperite prin screening-ul bacteriilor necultivate sunt lassomicina, un inhibitor al proteazei ClpP1P2C1, și amycobactina, un inhibitor al exportorului de proteină SecY, ambele acționând selectiv împotriva micobacteriilor.

Prin urmare, bacteriile necultivate par a oferi o sursă bogată de compuși cu caracteristici chimice și mecanistice noi, ceea ce este promițător pentru descoperirea continuă de antibiotice eficiente pentru dezvoltarea unor terapii de generație viitoare.

În acest context, raportăm descoperirea și modul de acțiune al clovibactinei, un antibiotic fără rezistență detectabilă, identificat în urma unui screening al bacteriilor necultivate [35].

Descoperirea clovibactinei

Anterior, era dificil să se cultive *E. terrae subspecia carolina*, deoarece, pentru a supraviețui, aceasta necesită nutrienți specifici și microbi simbiotici din solul în care crește.

Însă, cercetătorii au dezvoltat un dispozitiv care poate recrea condițiile necesare pentru a cultiva acest microb rar în solul său natural [40].

Clovibactina este un antibiotic peptidic inovativ, descoperit recent, care prezintă o structură chimică unică și un mecanism de acțiune promițător în combaterea bacteriilor rezistente la antibiotice.

Este produsă de o bacterie descoperită în solul din Carolina de Nord (*Eleftheria terrae*), un microb care până atunci nu fusese cultivat în laborator [5].

Structura clovibactinei include o secvență liniară de aminoacizi, dintre care se remarcă prezența a două aminoacizi D și un reziduu rar, D-3-hidroxi-asparagină, în cadrul unui ciclu depsi.

Aceste caracteristici chimice neobișnuite îi conferă compusului stabilitate și eficiență în combaterea bacteriilor.

Deși structura sa este asemănătoare cu cea a altui antibiotic, teixobactina, clovibactina are un capăt N-terminal liniar mai scurt și diferă în structura specifică a reziduurilor sale, ceea ce o face unică în fața altor antibiotice peptidice [30].

Un aspect remarcabil al clovibactinei este faptul că nu a fost identificată rezistență

semnificativă până acum, ceea ce sugerează un potențial ridicat în combaterea bacteriilor patogene, inclusiv a celor multirezistente.

Acest antibiotic acționează prin inhibarea biosintezei peretelui celular bacterian, un proces esențial pentru creșterea și supraviețuirea bacteriilor.

Clovibactina se leagă de precursori lipidi foarte conservați, perturbând structura membranei bacteriene și prevenind replicarea acestora.

Datorită acestor caracteristici, clovibactina reprezintă o posibilă soluție în lupta împotriva infecțiilor rezistente la antibiotice și deschide noi perspective pentru dezvoltarea unor medicamente mai eficiente în tratarea bolilor bacteriene [32].

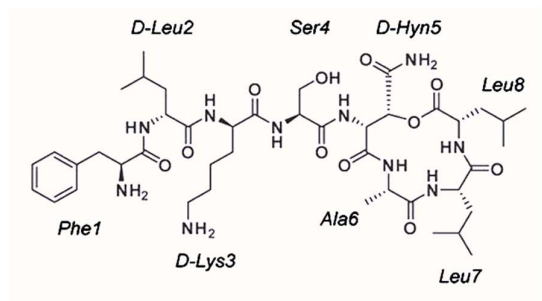


Fig. 4. Clovibactina – formula chimică

Sursa: <https://www.the-chemistry-editor.com/post/unearthing-clovibactin-a-breakthrough-depsipeptide-antibiotic-defying-drug-resistance> [45].

Eficacitatea clovibactinei

Clovibactina a demonstrat activitate antibacteriană împotriva unui spectru larg de patogeni Gram-pozitivi, inclusiv împotriva tulpinilor de *S. aureus* rezistente la metilicilină (MRSA), rezistente la daptomicină și cu rezistență intermediară la vancomicină (VISA), precum și împotriva unor tulpini greu de tratat de *Enterococcus faecalis* și *E. faecium* rezistente la vancomicină (enterococi rezistenți la vancomicină - VRE).

În schimb, *Escherichia coli* a fost afectată doar marginal, comparativ cu tulpina de *E. coli* WO153, care prezenta deficiențe în membrana exterioară, ceea ce sugerează o penetrare insuficientă a compusului în cazul acesteia. [39].

S-a descoperit că clovibactina poate distruge două super-bacterii periculoase: *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină (MRSA) și *Enterococcus faecalis* rezistent la vancomicină.

MRSA poate provoca infecții care pun viața în pericol atunci când pătrunde în organism prin răni sau în timpul unei intervenții chirurgicale, în timp ce *E. faecalis* cauzează diverse tipuri de infecții, inclusiv infecții ale tractului urinar [13].

Clovibactina este un antibiotic bactericid, cu o concentrație minimă bactericidă (MBC) pentru *S. aureus* de 2 × concentrația minimă inhibitorie (MIC).

Cercetătorii au studiat mai detaliat efectul său asupra eliminării bacteriilor în funcție de timp și au constatat că clovibactina este mai eficientă în uciderea *S. aureus* decât vancomicina, antibiotic utilizat în prima linie de apărare.

Aceștia au observat o liza puternică a culturilor bacteriene și au cuantificat acest efect. În trecut, teixobactina a fost demonstrată ca fiind rapid bactericidă și inducând liza bacteriilor mediată de enzima AtlA, o autoliză majoră a peretelui celular al *S. aureus* [31].

Liza pronunțată observată cu clovibactina este tipică pentru compușii care acționează ca detergenți, distrugând rapid membrana celulară. Totuși, liza indusă de clovibactină nu rezultă din formarea rapidă de pori sau din disfuncționalizarea membranei, fiind evidențiată de lipsa efectelor asupra membranei în testele de permeabilizare, spre deosebire de lantibioticul nisin [17].

Tratamentul cu clovibactină nu a dus la depolarizarea rapidă a membranei, spre deosebire de acțiunea teixobactinei, care subțiază și depolarizează membranele bacteriene [34].

Mecanismul de acțiune al clovibactinei

Incapacitatea bacteriilor *S. aureus* de a rezista la clovibactină ar putea fi datorată

modului unic în care acest antibiotic le distruge: acesta vizează undecaprenil-pirofosfatul, un grup chimic găsit în trei molecule de grăsime care formează blocurile de construcție ale peretelui celular bacterian.

Clovibactina înconjoară aceste molecule ca o cușcă, motiv pentru care numele său provine din cuvântul grecesc „*klouv*”, care înseamnă „cușcă” [36].

Fiindcă bacteriile nu pot modifica ușor aceste blocuri de construcție fără a distruge peretele celular, ar fi foarte greu pentru ele să dezvolte rezistență la clovibactină.

Clovibactina se leagă de gruparea pirofosfat (PPI) a mai multor precursori esențiali ai peretelui celular.

De obicei, PPI nu este considerat o țintă adecvată pentru un antibiotic, deoarece va fi eliberat din celulele moarte împreună cu nucleozidele fosfatate care conțin PPI [15].

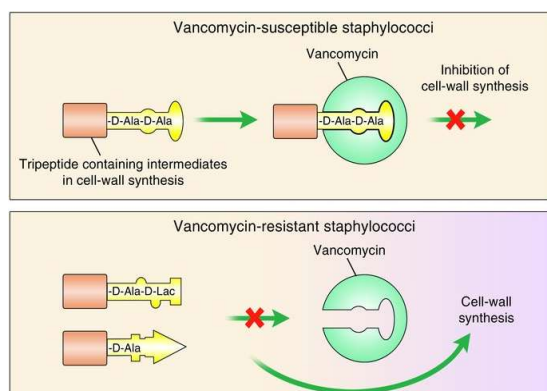


Fig. 5. Rezistența la vancomicina

Sursa: onlineacademiccommunity.uvic.ca [46]

Totuși, pirofosfatul este atât o componentă esențială, cât și o parte imuabilă a intermediarilor lipidici ai peretelui celular, spre deosebire de alte părți ale moleculelor, cum ar fi pentapeptida din lipid II sau zaharurile, care pot fi modificate (de exemplu, în *mycobacteria*) sau mutate [25].

Mai mult, substituirea D-Ala-D-Lac în pentapeptida lipidului II reprezintă un mecanism comun de rezistență la vancomicină. Legarea de PPI imuabil ar explica absența rezistenței detectabile la acest compus.

Toxicitatea clovibactinei

Clovibactina nu a prezentat niciun efect citotoxic asupra celulelor mamiferelor NIH/3T3 și HepG2 la concentrația de 100 μg/mL (cea mai mare concentrație testată).

Având în vedere activitatea antimicrobiană puternică și citotoxicitatea scăzută, s-a examinat acțiunea acestui antibiotic în condiții in vivo. În urma unui studiu farmacocinetic (PK). Pentru a se evalua expunerea sistemică și timpul de remanență în sânge al compusului, o singură doză de clovibactină a fost administrată la șoareci, intravenos, doză de până la 40 mg/kg, iar aceasta a fost bine tolerată [11].

Injectiile intravenoase de clovibactină au fost, de asemenea, mai eficiente decât vancomicina intravenoasă în reducerea nivelurilor de *S. aureus* la șoarecii infectați cu această bacterie.

Deși nu au fost observate efecte secundare la șoareci, sunt necesare studii suplimentare pe oameni pentru a confirma eficiența antibioticului și pentru a evalua siguranța acestuia [23].

2. Noi metode de identificare a antibioticelor cu ajutorul tehnologiei AI

Inteligența artificială ar putea identifica următorul medicament în lupta împotriva super-bacteriilor. Pentru a crea noi antibiotice, cercetătorii localizează de obicei genele care conferă rezistență bacteriilor.

Prin experimente de laborator, aceștia analizează modul în care bacteriile reacționează la diverse antibiotice și caută mutații în structura lor genetică, care le permit să reziste tratamentului. Deși această abordare este eficientă, poate fi consumatoare de timp și nu surprinde întotdeauna întreaga complexitate a modului în care bacteriile devin rezistente.

De exemplu, modificările în funcționarea genelor, chiar și fără mutații, pot influența rezistența. De asemenea, bacteriile pot

transfera genele de rezistență între ele, un fenomen care poate fi trecut cu vederea atunci când se concentrează doar pe mutațiile dintr-o singură tulpină [1].

Identificarea rezistenței la antibiotice

Pentru a identifica genele implicate în rezistență, s-au studiat genomurile unor tulpini diferite de *E. coli*, căutând tipare și markeri genetici legați de rezistență. Apoi, s-au aplicat algoritmi de învățare automată, antrenați pe datele existente, pentru a descoperi gene noi sau mutații comune în tulpinile rezistente care ar putea favoriza apariția rezistenței [3].



Fig. 6. *E. coli*

Sursa: Hybrid medical animation / science photo library [47]

După identificarea genelor de rezistență, s-au conceput inhibitori care vizează în mod specific și blochează proteinele produse de aceste gene. Analizând structura proteinelor codificate de aceste gene, s-a reușit să se optimizeze inhibitorii pentru a se lega puternic de aceste proteine specific [2].

E. coli este o bacterie Gram-negativă, larg răspândită în mediul înconjurător și frecvent întâlnită în tractul gastrointestinal al oamenilor și al animalelor cu sânge cald.

Deși majoritatea tulpinilor sunt inofensive, anumite variante patogene au potențialul de a provoca diverse boli, de la infecții relativ simple ale tractului urinar până la infecții grave ale sângelui. Necesitatea urgentă de noi compuși terapeutici este evidențiată de creșterea bacteriilor multirezistente (MDR), care sunt rezistente la

diverse clase de antibiotice. Prin urmare, o studiere cuprinzătoare a bazei genetice a rezistenței la antibiotice în *E. coli* este esențială pentru avansarea medicamentelor antimicrobiene [38].

Tehnicile de secvențiere

Utilizarea secvențierii întregului genom – whole-genome sequencing (WGS) a ajutat semnificativ în procesul de a descifra structurile genetice ale agenților patogeni bacterieni, facilitând examinarea detaliată a genomurilor acestora cu o mare precizie. Prin clarificarea factorilor genetici care contribuie la rezistența la antibiotice, WGS permite identificarea genelor posibile ce pot fi vizate pentru suprimare.

În plus, genomica comparativă permite investigarea legăturilor evoluționare dintre tulpinile rezistente și cele sensibile, oferind informații despre mecanismele care stau la baza dobândirii și răspândirii rezistenței [12].

Genome annotations (anotări ale genomului): Acestea sunt etichetele atribuite diverselor secvențe din genomul bacterian, care indică funcțiile posibile ale genelor, regiuni de interes (de exemplu, gene de rezistență, enzime esențiale, etc.) și interacțiunile între diverse elemente genomice. Aceasta ajută la înțelegerea rolului fiecărei părți a genomului în procesele biologice ale bacteriei [21].

Subsystems (subsubsisteme): Se referă la grupuri funcționale de gene care sunt implicate în realizarea unor funcții biologice sau procese specifice. Aceste subsubsisteme includ, de exemplu, procesele de metabolism, sinteza proteinelor, repararea ADN-ului, etc. Analiza subsistemelor permite identificarea căilor metabolice și a proceselor biologice critice pentru supraviețuirea și virulența bacteriilor [7].

Scopul acestei tehnici este de a utiliza modelarea predictivă și metodologiile computaționale pentru a descoperi genele potențiale implicate în mecanismele de rezistență din genomul *E. coli*.

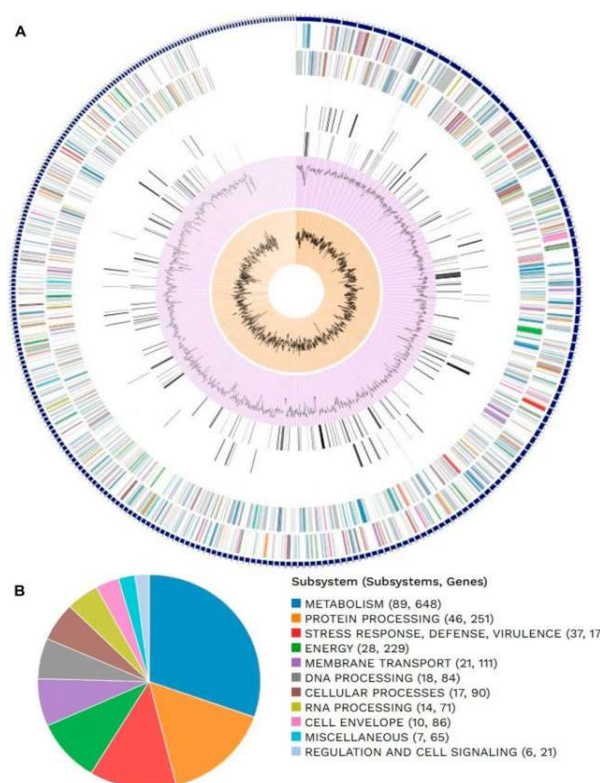


Fig. 7. Distribuțiile (A) al anotărilor genomului și (B) al subsistemelor în *Escherichia coli*.

Sursa: <https://www.frontiersin.org/journals/bioinformatics/articles/10.3389/fbinf.2024.1411935/full> [48]

Mai mult, metodologiile de screening in silico, precum docking-ul molecular, simulările de dinamică moleculară (MD) și profilarea ADMET, sunt utilizate pentru a dezvolta inhibitori de micromolecule care vizează în mod specific aceste gene potențiale. Scopul final al acestui demers este de a restabili capacitatea de a răspunde la terapia cu antibiotice [8].

Metodologia de screening in silico, se referă la utilizarea tehnologiilor computaționale și a simulărilor pentru a analiza și evalua potențialul biologic al unor substanțe chimice sau molecule înainte de a le testa experimental.

"*In silico*" provine din termenul latin "in silico", care înseamnă "în siliciu", referindu-se la utilizarea computerelor și simulărilor pe bază de date și algoritmi pentru a studia procesele biologice, chimice sau farmacologice [6].

În contextul descoperirii de noi medicamente sau a dezvoltării unor

tratamente, metodologia de screening in silico include mai multe tehnici și metode:

Docking molecular: Această tehnică presupune simularea interacțiunii dintre o moleculă (de obicei, o potențială substanță activă) și o țintă biologică, cum ar fi o proteină sau un receptor. Scopul este de a prezice modul în care molecula se va lega de ținta sa și de a evalua potențialul său de a inhiba sau modifica activitatea acesteia [10].

Simulări de dinamică moleculară (MD): Aceste simulări permit studiul comportamentului molecular pe termen lung, oferind informații despre modul în care moleculele se mișcă și interacționează într-un mediu simulat. În contextul cercetării medicamentelor, MD ajută la înțelegerea interacțiunilor între medicamente și proteinele țintă [14].

Profilarea ADMET: ADMET se referă la patru caracteristici esențiale ale unei substanțe chimice: absorbție, distribuție, metabolism, excreție și toxicitate. Profilarea

ADMET prevede cum o substanță va fi absorbită, distribuită, metabolizată și excretată în organism și dacă va prezenta efecte toxice. Aceasta ajută la selecția

substanțelor chimice promițătoare și la îmbunătățirea siguranței lor înainte de testele clinice [16].

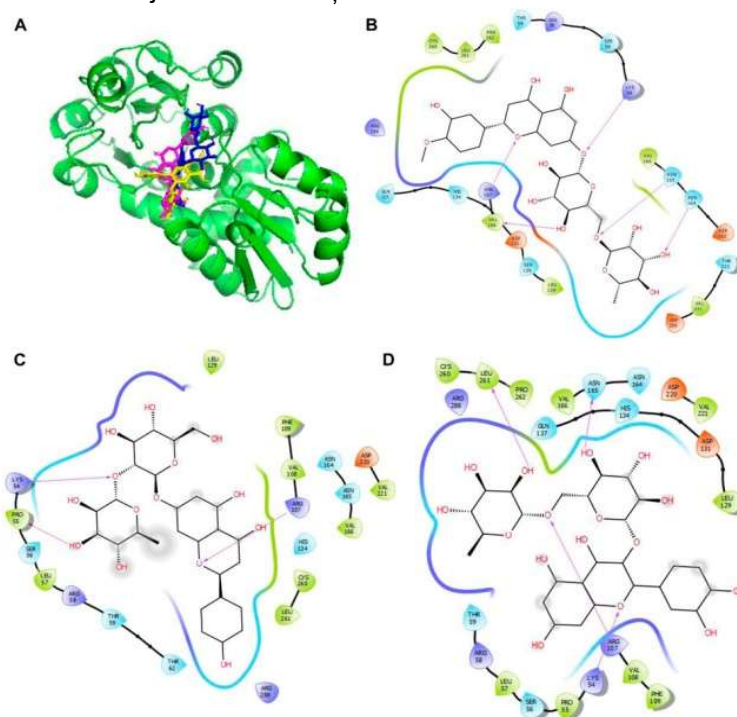


Fig. 8. Docking molecular al compușilor bioactivi în KatG din *E. coli*. (A) Pozițiile de legare 3D ale KatG (verde), hesperidină (albastru), naringină (mov) și rutină (galben) în cavitățile de legare ale KatG din *E. coli*. Analizele interacțiunilor moleculare 2D ale (B) hesperidinei, (C) naringinei și (D) rutinei cu reziduurile de aminoacizi din cavitățile de legare ale KatG din *E. coli*.

Sursa: <https://www.frontiersin.org/journals/bioinformatics/articles/10.3389/fbinf.2024.1411935/full> [49].

Aceste metode economisesc timp și resurse, reducând necesitatea testării experimentale pe scară largă, și permit cercetătorilor să identifice rapid candidați promițători pentru dezvoltarea de noi medicamente sau tratamente. De asemenea, ele pot fi folosite pentru a înțelege mai bine mecanismele moleculare ale bolilor și pentru a proiecta terapii mai eficiente.

Concluzii

În concluzie, în fața provocărilor tot mai mari generate de antibioretistență, direcțiile noi de cercetare se concentrează pe identificarea de noi ținte terapeutice și dezvoltarea de antibiotice inovative, care să acționeze prin mecanisme diferite față de tratamentele tradiționale.

Abordările precum utilizarea tehnologiilor de secvențiere a genomului, modelarea moleculară și screening-ul in silico au deschis noi oportunități pentru descoperirea unor compuși cu activitate antimicrobiană promițătoare, capabili să combată tulpinile rezistente. În paralel, studiile asupra bacteriilor greu cultivabile și investigarea unor mecanisme de acțiune necunoscute până acum, cum ar fi inhibarea unor precursori esențiali în sinteza peretelui celular, au adus progrese semnificative. Aceste progrese, alături de cercetările privind siguranța și eficiența noilor substanțe, pot deschide drumul pentru dezvoltarea unor tratamente mai eficiente și sustenabile în combaterea infecțiilor bacteriene, asigurându-se astfel protecția sănătății publice pe termen lung.

Bibliografie

1. **Bakan, A., Meireles, L.M., and Bahar, I.** (2011). ProDy: protein dynamics inferred from theory and experiments. *Bioinformatics* 27 (11), 1575–1577. doi:10.1093/bioinformatics/btr168.
2. **Bortolaia, V., Kaas, R.S., Ruppe, E., Roberts, M. C., Schwarz, S., Cattoir, V., et al.** (2020). ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. *J. Antimicrob. Chemother.* 75 (12), 3491–3500. doi:10.1093/jac/dkaa345.
3. **Brettin, T., Davis, J.J., Disz, T., Edwards, R. A., Gerdes, S., Olsen, G.J., et al.** (2015). RASTtk: a modular and extensible implementation of the RAST algorithm for building custom annotation pipelines and annotating batches of genomes. *Sci. Rep.* 5 (1), 8365. doi: 10.1038/srep08365.
4. **Brötz, H. Bierbaum, G. Leopold, K.** The lantibiotic mersacidin inhibits peptidoglycan synthesis by targeting lipid II *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42:154-160.
5. **Buerger, S. Spoering, A. Gavrish, E.** Microbial scout hypothesis, stochastic exit from dormancy, and the nature of slow growers *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78:3221-3228.
6. **Carattoli, A., Zankari, E., García-Fernández, A., Voldby Larsen, M., Lund, O., Villa, L., et al.** (2014). In silico detection and typing of plasmids using PlasmidFinder and plasmid multilocus sequence typing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58 (7), 3895–3903. doi:10.1128/AAC.02412-14.
7. **Cavasotto, C. N., Aucar, M. G., and Adler, N. S.** (2019). Computational chemistry in drug lead discovery and design. *Int. J. Quantum Chem.* 119 (2). doi:10.1002/qua.25678.
8. **Cheng, F., Li, W., Zhou, Y., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., et al.** (2012). admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J. Chem. Inf. Model* 52, 3099–3105. doi:10.1021/ci300367a.
9. **Cook, M.A. Wright, G.D.** The past, present, and future of antibiotics *Sci. Transl. Med.* 2022; 14, eabo7793.
10. **Dallakyan, S., and Olson, A. J.** (2015). Small-molecule library screening by docking with PyRx. *Methods Mol. Biol.* 1263, 243–250. doi: 10.1007/978-1-4939-2269-7_19.
11. **Danilov, L.L. Druzhinina, T.N. Kalinchuk, N.A.** Polyprenyl phosphates: synthesis and structure-activity relationship for a biosynthetic system of *Salmonella anatum* O-specific polysaccharide *Chem. Phys. Lipids.* 1989; 51:191-203.
12. **Didelot, X., Méric, G., Falush, D., and Darling, A. E.** (2012). Impact of homologous and non-homologous recombination in the genomic evolution of *Escherichia coli*. *BMC Genomics* 13, 256. doi:10.1186/1471-2164-13-256.
13. **Fage, C.D. Lathouwers, T. Vanmeert, M.** The kalimantacin polyketide antibiotics inhibit fatty acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by targeting the enoyl-acyl carrier protein Binding Site of FabI *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2020; 59:10549-10556.
14. **Grant, B. J., Skjærven, L., and Yao, X. Q.** (2021). The Bio3D packages for structural bioinformatics. *Protein Sci.* 30 (1), 20–30. doi:10.1002/pro.3923.
15. **Homma, T. Nuxoll, A. Gandt, A.B.** Dual targeting of cell wall precursors by teixobactin leads to cell lysis *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60:6510-6517.
16. **Hong, M.** Solid-state NMR studies of the structure, dynamics, and assembly of β -sheet membrane peptides and α -helical membrane proteins with antibiotic activities *Acc. Chem. Res.* 2006; 39:176-183.
17. **Hsu, S.-T.D. Breukink, E. Tischenko, E.** The nisin–lipid II complex reveals a pyrophosphate cage that provides a blueprint for novel antibiotics *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2004; 11:963-967.
18. **Kunst, F. Ogasawara, N. Moszer, I.** The complete genome sequence of the Gram-positive bacterium *Bacillus subtilis* *Nature.* 1997; 390:249-256.
19. **L.L. Ling et al.** A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*, 2015, 517, 455–459. <https://doi.org/10.1038/nature14098>.
20. **Lewis, K.** The science of antibiotic discovery *Cell.* 2020; 181:29-45.
21. **Love, M.I. Huber, W. Anders, S.** Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 *Genome Biol.* 2014; 15, 550.
22. **Mahapatra, S. Scherman, H. Brennan, P.J.,** N glycosylation of the nucleotide precursors of

- peptidoglycan biosynthesis of *Mycobacterium* spp. is altered by drug treatment *J. Bacteriol.* 2005; 187:2341-2347.
23. **Medeiros-Silva, J. Jekhmane, S. Paioni, A.L.** High-resolution NMR studies of antibiotics in cellular membranes *Nat. Commun.* 2018; 9, 3963.
 24. **Miethke, M. Pieroni, M. Weber, T.** Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics *Nat. Rev. Chem.* 2021; 5:726-749.
 25. **Münch, D. Sahl, H.-G.** Structural variations of the cell wall precursor lipid II in Gram-positive bacteria - impact on binding and efficacy of antimicrobial peptides *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1848:3062-3071.
 26. **Nichols, D. Cahoon, N. Trakhtenberg, E.M.** Use of ichip for high-throughput in situ cultivation of "uncultivable" microbial species *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76:2445-2450.
 27. **Okonechnikov, K. Conesa, A. García-Alcalde, F.** Qualimap 2: advanced multi-sample quality control for high-throughput sequencing data *Bioinformatics.* 2016; 32:292-294.
 28. **Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., et al.** (2004). UCSF chimera-A visualization system for exploratory research and analysis. *J. Comput. Chem.* 25, 1605–1612. doi:10.1002/jcc.20084.
 29. **Rick, P.D. Hubbard, G.L. Kitaoka, M.** Characterization of the lipid-carrier involved in the synthesis of enterobacterial common antigen (ECA) and identification of a novel phosphoglyceride in a mutant of *Salmonella typhimurium* defective in ECA synthesis *Glycobiology.* 1998; 8:557-567.
 30. **Rouser, G. Fkeischer, S. Yamamoto, A.** Two dimensional thin layer chromatographic separation of polar lipids and determination of phospholipids by phosphorus analysis of spots *Lipids.* 1970; 5:494-496.
 31. **Sahl, H.G. Brandis, H.** Production, purification and chemical properties of an antistaphylococcal agent produced by *Staphylococcus epidermidis* *J. Gen. Microbiol.* 1981; 127:377-384.
 32. **Schneider, T. Senn, M.M. Berger-Bächi, B.** In vitro assembly of a complete, pentaglycine interpeptide bridge containing cell wall precursor (lipid II-Gly5) of *Staphylococcus aureus* *Mol. Microbiol.* 2004; 53:675-685.
 33. **Shukla, R. Lavore, F. Maity, S.** Teixobactin kills bacteria by a two-pronged attack on the cell envelope *Nature.* 2022; 608:390-396.
 34. **Shukla, R. Medeiros-Silva, J. Parmar, A.** Mode of action of teixobactins in cellular membranes *Nat. Commun.* 2020; 11, 2848.
 35. **Shukla, Rhythm et al.** An antibiotic from an uncultured bacterium binds to an immutable target. *Cell*, Volume 186, Issue 19, 4059 - 4073.e27.
 36. **Silver, L.L.** Multi-targeting by monotherapeutic antibacterials *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6:41-55.
 37. **Strahl, H. Hamoen, L.W.** Membrane potential is important for bacterial cell division *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107:12281-12286.
 38. **Umbreit, J.N. Strominger, J.L.** Isolation of the lipid intermediate in peptidoglycan biosynthesis from *Escherichia coli* *J. Bacteriol.* 1972; 112:1306-1309.
 39. **Wang, Y. Jardetzky, O.** Probability-based protein secondary structure identification using combined NMR chemical-shift data *Protein Sci.* 2002; 11:852-861.
 40. **Wilson, M.C. Mori, T. Rückert, C.** An environmental bacterial taxon with a large and distinct metabolic repertoire *Nature.* 2014; 506:58-62.
 41. **Wirtz, D.A. Ludwig, K.C. Arts, M.** Biosynthesis and mechanism of action of the cell wall targeting antibiotic hyeptein *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2021; 60:13579-13586.
 42. **William F,** Northeastern University https://www.researchgate.net/figure/The-mechanism-of-action-of-different-types-of-antibiotics-Antibacterial-action-generally_fig4_315925913
 43. <https://www.sciencephoto.com/media/642105/view/teixobactin-antibiotic-formula>
 44. <https://www.the-chemistry-editor.com/post/unearthing-clovibactin-a-breakthrough-depsipeptide-antibiotic-defying-drug-resistance>
 45. Onlineacademiccommunity.uvic.ca
 46. Hybrid medical animation/science photo library
 47. <https://www.frontiersin.org/journals/bioinformatics/articles/10.3389/fbinf.2024.1411935/full>
 48. <https://www.frontiersin.org/journals/bioinformatics/articles/10.3389/fbinf.2024.1411935/full>



SOLUȚII ORALE



Vitamine

Magne B complex
Selevit Sol
Hepato Protect
Vitamina AD3E
Polivit S



Antinfecțioase

Bisulfim
Enrofloxacină
Tiasol

Antiparazitare

Amprolium
Coccistop S
Levasol



www.pasteur.ro

Perspective ale potențialului zoonotic al *K. pneumoniae* de la păsările sălbatice la om

Perspectives of *K. pneumoniae*'s zoonotic potential from wild birds to human

Cocoș I. Daiana, Folescu M, Pătrînjan RT, Ardelean Larisa, Cristina RT

Faculty of Veterinary Medicine Timișoara

cocosdaiana@yahoo.com

Keywords: wild birds, *K. pneumoniae*, One Health, zoonotic potential

Cuvinte cheie: păsări sălbatice, *K. pneumoniae*, One Health, potențial zoonotic

Abstract

Research across various regions demonstrates the prevalence of antimicrobial resistance (AMR) *Klebsiella pneumoniae* in wild birds, with notable findings including the detection of carbapenemase-producing strains (*K. pneumoniae* carbapenemase, KPC) in gulls from Spain and Ukraine, and colistin-resistance genes (*mcr-1* and *mcr-2*) in Egyptian migratory waterfowl. Genetic overlaps were observed between avian isolates and human clinical strains, such as indistinguishable *K. pneumoniae* genomes from grey-crowned cranes in Rwanda and human cases. Migratory species, such as Eurasian Blackcaps in Italy, are implicated as sentinels and reservoirs of AMR genes, facilitating global dissemination. Geographic prevalence studies highlight variability, with 11.5% of birds in Spain harboring carbapenem-resistant phenotypes and 8% prevalence in Italian birds. This review examines the role of wild birds as reservoirs of *K. pneumoniae* and its implications for AMR and zoonotic transmission. The goal is to synthesize current knowledge on the prevalence, resistance profiles, and potential transmission pathways of *K. pneumoniae* from avian hosts to humans. Wild birds, including migratory and urban-adapted species, serve as significant reservoirs of AMR genes, potentially transmitting these pathogens to humans through shared environments or migration. The findings underscore the urgent need for a One Health approach to monitor wildlife as part of global AMR surveillance.

Rezumat

Cercetările efectuate în diferite regiuni demonstrează prevalența rezistenței antimicrobiene a *Klebsiella pneumoniae* la păsările sălbatice, constatările notabile incluzând detectarea tulpinilor producătoare de carbapenemază (*K. pneumoniae* carbapenemase, KPC) la pescărușii din Spania și Ucraina și a genelor de rezistență la colistină (*mcr-1* și *mcr-2*) la păsările de apă migratoare din Egipt. Au fost observate suprapuneri genetice între izolatele aviare și tulpinile clinice umane, cum ar fi genomurile *K. pneumoniae* indistincte de la cocorii cu coroană gri din Rwanda și cazurile umane. Speciile migratoare, cum ar fi silviile cu cap negru din Italia, sunt implicate ca santinele și rezervoare ale genelor RAM, facilitând diseminarea la nivel mondial. Studiile privind prevalența geografică evidențiază variabilitatea, 11,5% dintre păsările din Spania prezentând fenotipuri rezistente la carbapenem și o prevalență de 8% la păsările italiene. Această revizuire examinează rolul păsărilor sălbatice ca rezervoare ale *K. pneumoniae* și implicațiile sale pentru RAM și transmiterea zoonotică. Scopul este de a sintetiza cunoștințele actuale privind prevalența, profilurile de rezistență și căile potențiale de transmitere a *K. pneumoniae* de la gazdele aviare la om. Păsările sălbatice, inclusiv speciile migratoare și cele adaptate la mediul urban, servesc drept rezervoare semnificative de gene RAM, putând transmite acești agenți patogeni la om prin medii comune sau migrație. Constatările evidențiază necesitatea urgentă a unei abordări One Health pentru monitorizarea faunei sălbatice ca parte a supravegherii globale a RAM.

Introducere

Păsările sălbatice locuiesc adesea în zone care se suprapun cu mediile umane, cum ar fi mediile urbane și terenurile agricole. Această proximitate crește probabilitatea de contact între păsări și oameni, facilitând transmiterea potențială [24, 26].

K. pneumoniae este recunoscut ca un agent patogen oportunist care poate infecta o varietate de gazde, inclusiv oameni și animale [5, 7]. Aceasta se găsește frecvent în tractul

gastrointestinal al păsărilor sălbatice și domestice, ceea ce le face rezervoare potențiale ale bacteriei [17, 24, 27].

S-a constatat că izolatele de *K. pneumoniae* de la păsările sălbatice sunt purtătoare de plasmide cu rezistență la mai multe medicamente care sunt strâns legate de cele găsite la tulpinile care infectează oamenii. Acest lucru ridică probleme cu privire la posibilitatea ca aceste tulpini rezistente să fie transmise la om [12, 26, 27].

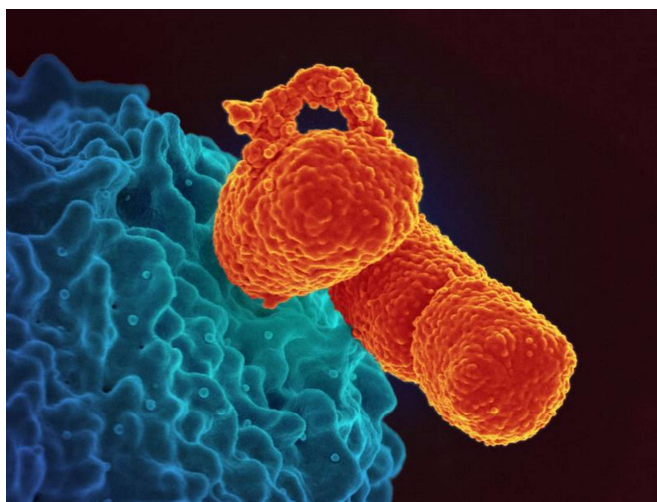


Figura 1. *K. pneumoniae* (NIAID).

Anumite specii de păsări sunt într-adevăr mai susceptibile de a purta bacterii multirezistente la medicamente, în special datorită habitatelor și interacțiunilor lor cu mediul uman [22,23,25].

Studiile au identificat anumite specii de păsări care adăpostesc frecvent tulpini de bacterii rezistente la mai multe medicamente, inclusiv **pescăruși, porumbei, rațe, gâște și păsări de pradă**.

Aceste specii locuiesc adesea în zone apropiate de activitatea umană, cum ar fi mediile urbane și terenurile agricole, unde sunt expuse la reziduuri de antibiotice și bacterii rezistente provenite din deșeuri [6,10].

S-a demonstrat că speciile migratoare, cum ar fi Gaia neagră și alte păsări migratoare, transportă *Escherichia coli* și *K. pneumoniae* multirezistente la medicamente. Modelele lor de migrație facilitează răspândirea acestor tulpini rezistente în regiuni [8,15,28].

Având în vedere capacitatea lor de a transporta și răspândi bacterii multirezistente la medicamente, anumite specii de păsări reprezintă un risc pentru sănătatea publică. Migrația acestor păsări poate duce la introducerea tulpinilor rezistente în medii noi, unde acestea pot intra în contact cu oamenii sau cu animalele domestice [6].

Supravegherea acestor populații este esențială pentru înțelegerea dinamicii

rezistenței la antibiotice. Scopul acestei analize a literaturii de specialitate este de a sintetiza cunoștințele actuale privind prevalența, căile de transmitere și rezistența antimicrobiană a *K.*

pneumoniae la păsările sălbatice, subliniind în același timp implicațiile pentru sănătatea aviară și riscurile potențiale pentru sănătatea umană.

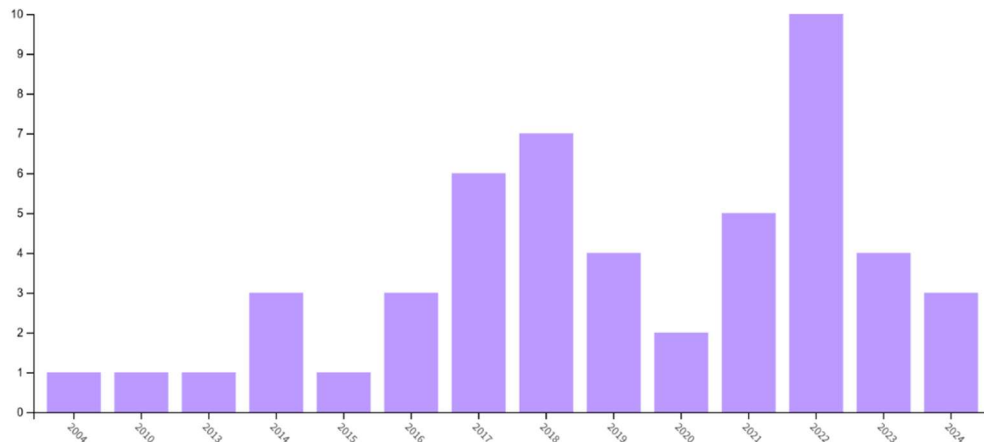


Figura 2. Ilustrarea distribuției anilor de publicare pentru 51 de articole preluate din Web of Science, concentrându-se pe studiile referitoare la *K. pneumoniae* la păsările sălbatice și RAM. Datele relevă tendințe temporale în activitatea de cercetare, evidențiind un interes crescut pentru acest subiect de-a lungul anilor.

Materiale și metode

A fost efectuată o revizuire cuprinzătoare a literaturii de specialitate utilizând baza de date Web of Science pentru a identifica studiile relevante privind *K. pneumoniae* la păsările sălbatice. Interogarea "*K. pneumoniae*" și "*păsări sălbatice*" a fost utilizată pentru a extrage articolele care abordează prevalența, rezistența antimicrobiană și implicațiile zoonotice ale *K. pneumoniae* în populațiile de păsări sălbatice.

Criteriile de includere

Criteriile de includere pentru această revizuire au inclus studii care au raportat detectarea sau izolarea *K. pneumoniae* la păsările sălbatice, investigații privind modelele de rezistență antimicrobiană ale izolatelor de *K. pneumoniae* de la gazdele aviare și cercetări care examinează riscurile de transmitere zoonotică sau care efectuează analize genomice comparative între tulpinile de *K.*

pneumoniae aviare și umane. În plus, au fost luate în considerare recenzii și meta-analize axate pe rolul *K. pneumoniae* în fauna sălbatică și implicațiile sale pentru sănătatea publică.

Criteriile de excludere

Criteriile de excludere pentru această revizuire au inclus studii axate exclusiv pe păsările domestice sau pe alte specii de păsări care nu sunt sălbatice, cercetări care nu au legătură directă cu *K. pneumoniae* sau care nu menționează în mod explicit păsările sălbatice, precum și rezumate de conferințe, editoriale și surse neexaminate de experți.

Căutarea inițială a generat **51 de articole**, care au fost analizate pe baza titlurilor, rezumatelor și, după caz, a textelor complete. După aplicarea criteriilor de excludere, aria de interes a fost restrânsă la **36 de articole** cu acces liber studiate în 28 de regiuni diferite.

Dintre acestea, **22 de articole** au îndeplinit toate criteriile de includere și au fost selectate pentru analiză.

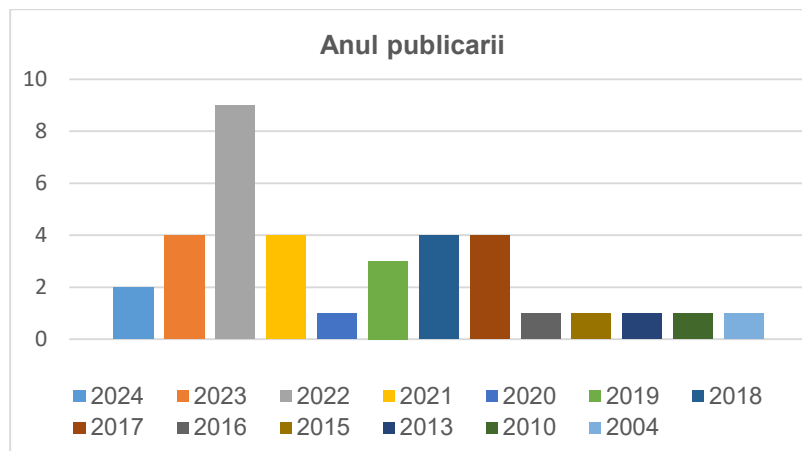


Figura 3. Anii de publicare a 36 de articole cu acces liber privind *K. pneumoniae* la păsările sălbatice (WOS).

Următoarele date au fost extrase din articolele selectate: locația și domeniul de aplicare a studiului; date privind prevalența; rezistență antimicrobiană; potențial zoonotic.

Datele extrase au fost sintetizate pentru a identifica modele, tendințe și lacune în cercetare, cu accent pe implicațiile de sănătate

publică ale *K. pneumoniae* la păsările sălbatice. Întrucât acest studiu este o revizuire a literaturii de specialitate, nu a implicat colectarea de date noi de la animale sau oameni. Toate datele analizate au fost obținute din surse disponibile public.

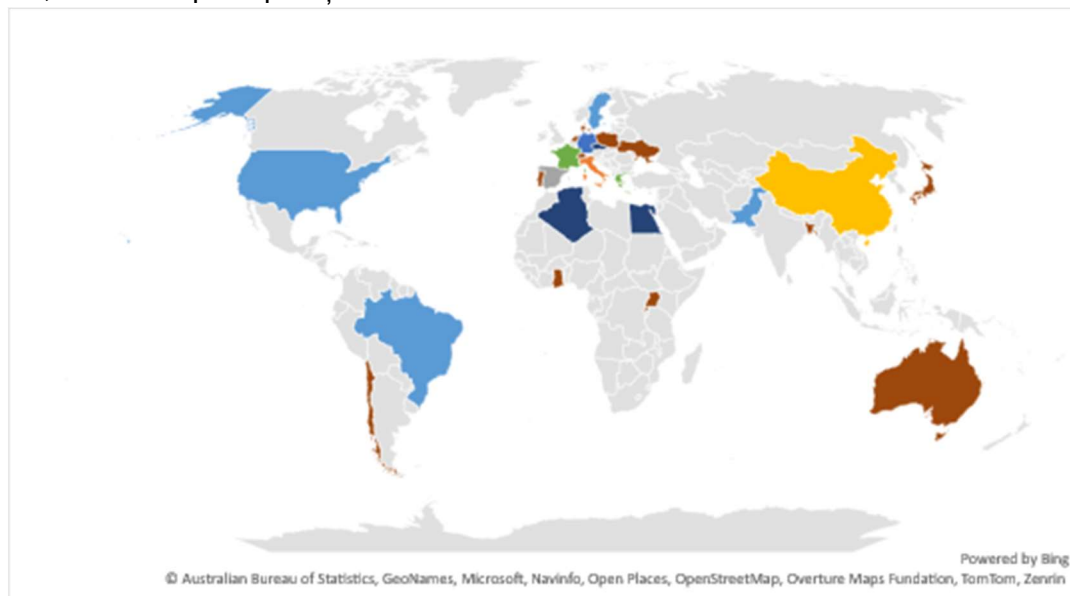


Figura 4. Distribuția geografică a publicațiilor relevante privind *K. pneumoniae* la păsările sălbatice. Graficul evidențiază regiunile și țările care contribuie la cercetare, cu numărul de studii din fiecare locație reprezentat proporțional. Această distribuție evidențiază interesul global pentru înțelegerea bacteriei în populațiile de păsări sălbatice, cu contribuții notabile din regiuni precum Germania, Italia, Spania, China, Brazilia și SUA, printre altele. Graficul oferă o perspectivă asupra tendințelor geografice de cercetare și asupra potențialelor lacune în acoperirea globală.

Rezultate și discuții

Rolul păsărilor sălbatice ca rezervoare ale rezistenței antimicrobiene

Studiile analizate susțin cu tărie rolul păsărilor sălbatice ca rezervoare semnificative și diseminatori potențiali ai bacteriilor AMR.

În diferite regiuni și specii, s-a constatat că păsările sălbatice adăpostesc agenți patogeni multirezistenți la medicamente precum *K. pneumoniae*, *E. coli* și alte Enterobacterales [13,16].

De exemplu, Mansoor și colab. (2023) au identificat rezistență fenotipică la tigeciclină în izolatele de *K. pneumoniae* de la Gaia neagră din Pakistan, subliniind riscul bacteriilor purtătoare de tet(X4) în fauna sălbatică.

În mod similar, Darwich și colab. (2019) au raportat o prevalență de 20% a *K. pneumoniae* rezistente la carbapenem (CR) în Spania, cu

co-rezistență la mai multe clase de antibiotice, ceea ce evidențiază potențialul păsărilor sălbatice de a servi ca rezervoare de mediu ale modelelor complexe de rezistență.

Păsările migratoare amplifică și mai mult această preocupare, după cum demonstrează studiile care au evidențiat diseminarea globală a genelor carbapenemazei (de exemplu, KPC) în populațiile de păsări sălbatice eșantionate pe toate continentele. Aceste dovezi subliniază rolul rutelor de migrație în răspândirea globală a RAM [1].

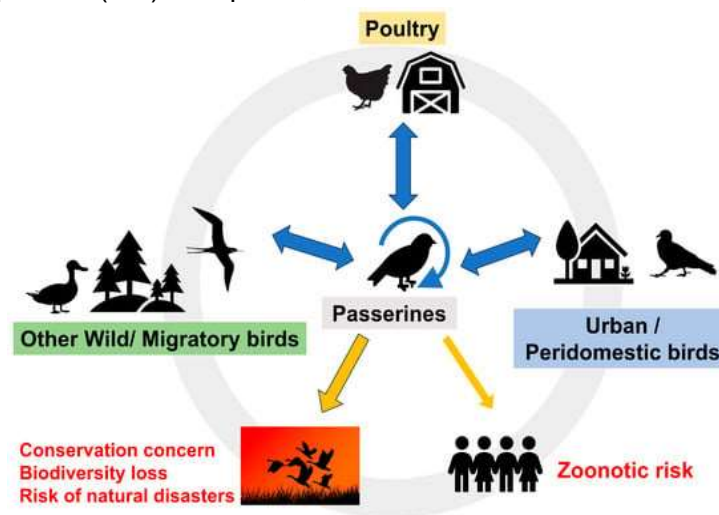


Figura 5. Rolul teoretic al păsărilor sălbatice în transmiterea agenților patogeni bacterieni către alte păsări, animale domestice și oameni (săgeți albastre și portocalii), evidențiind riscurile zoonotice și amenințările la adresa biodiversității în cadrul One Health (inel gri). Sursă: Williams și colab., 2023 (*Microorganisms*, 11(9), 2355) <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092355>.

Variații regionale în profilurile RAM

Diversitatea geografică a studiilor reflectă variația profilurilor AMR în populațiile de păsări sălbatice.

În Egipt, Ahmed și colab. (2019) au observat gene de rezistență la colistină (mcr-1 și mcr-2) în izolatele de păsări sălbatice, alături de recuperarea bacteriilor AMR din apă și din probe umane.

Acest lucru evidențiază contaminarea mediului și posibila transmitere interspecii.

În Italia, atât Foti și colab. (2017), cât și Russo și colab. (2022) au confirmat prevalența *K. pneumoniae* multirezistentă la medicamente și a altor bacterii RAM, subliniind rolul de santinelă al păsărilor în monitorizarea impactului antropogen asupra rezistenței microbiene.

America de Nord și America de Sud prezintă preocupări similare, Kutilova și colab. (2021) documentând *K. pneumoniae* ST258 rezistentă la mai multe medicamente, o clonă nosocomială distribuită la nivel mondial, la corbii americani.

În Brazilia, Matias și colab. (2016) au raportat prezența bacteriilor RAM la păsările sălbatice implicate în comerțul ilegal, ridicând îngrijorări cu privire la impactul traficului de animale sălbatice asupra diseminării RAM.

Posibila transmitere între specii și mediu

Mai multe studii sugerează o legătură puternică între animalele sălbatice, oameni și rezervoarele de mediu ale bacteriilor RAM [3,4,19].

Nsengimana și colab. (2022) au constatat că izolatele de *K. pneumoniae* de la cocorii cenușii în captivitate din Rwanda nu se deosebeau genetic de cele izolate în cazurile clinice umane. Acest lucru implică un potențial de infecție încrucișată între animalele sălbatice și oameni, posibil prin medii comune sau contact direct.

Tabelul 1.

Distribuția geografică a genelor de rezistență

Regiune	Specia	Gene rezistente	Constatări semnificative
Pakistan	<i>Milvus migrans</i>	tet(X4)	Rezistență la tigeciclină găsită în izolatele de <i>K. pneumoniae</i> și <i>E. coli</i>
Spania	Variate (Bufniță, serin)	Multiple (CR phenotype)	11,5% prevalență CR; izolate <i>K. pneumoniae</i> multirezistente
Rwanda	Cocor cu coroană cenușie	Carbapene mase	Similaritate genomică între izolatele aviare și umane
Egipt	Ciorile, păsările de apă	mcr-1, mcr-2	Gene de rezistență legate de riscurile zoonotice
SUA	Corbi	KPC (ST258)	<i>K. pneumoniae</i> multidrog-rezistent de la ciori asociat cu tulpini spitalicești

Wang și colab. (China) au evidențiat capacitatea păsărilor sălbatice de a purta gene de beta-lactamază cu spectru extins (ESBL), asociate în mod tradițional cu cadrele medicale, subliniind astfel potențialul de răspândire a determinantilor RAM între animalele sălbatice și cadrele umane.

Implicații pentru sănătatea publică și riscul zoonotic

Capacitatea păsărilor sălbatice de a transporta și răspândi bacteriile RAM are implicații semnificative asupra sănătății publice. Capacitatea lor de a traversa zone geografice vaste și de a frecventa medii urbane, agricole și naturale creează căi de transmitere zoonotică.

Ahmed și colab. (2019) și Foti și colab. (2017) au subliniat că păsările migratoare ar putea acționa ca santinele pentru sănătatea mediului, prezentând în același timp riscuri ca rezervoare zoonotice.

Ahlstrom și colab. (2022) au subliniat în continuare modul în care diversitatea genetică ridicată a genelor RAM (de exemplu, carbapenemazele) în populațiile de păsări sălbatice reprezintă o provocare tot mai mare pentru sănătatea mondială.

Monitorizare și direcții viitoare

Sisteme de monitorizare: Extinderea sistemelor de supraveghere care integrează datele privind sănătatea faunei sălbatice, a oamenilor și a mediului poate contribui la urmărirea răspândirii RAM. Studii precum cele realizate de Foti și colab. (2017) subliniază valoarea păsărilor ca indicatori ai sănătății mediului.

Studii genomice: Instrumentele genomice avansate, precum cele utilizate de Ahlstrom și colab. (2022), sunt esențiale pentru înțelegerea evoluției și dinamicii transmiterii genelor de rezistență între gazde și regiuni.

Strategii de atenuare: Rolul factorilor antropogeni în promovarea RAM, cum ar fi antibioticele agricole și contaminarea mediului, necesită reglementări mai stricte și practici durabile pentru a minimiza expunerea animalelor sălbatice. Combaterea comerțului cu specii sălbatice: Comerțul ilegal cu specii sălbatice, astfel cum a fost subliniat de Matias

și colab. (2016), reprezintă o cale critică de răspândire a RAM și necesită intervenții specifice pentru atenuarea impactului său.

Concluzii

Importanța studiului *K. pneumoniae* la păsările sălbatice are implicații considerabile pentru sănătatea și bunăstarea păsărilor, precum și pentru considerente ecologice și de sănătate publică mai ample.

În primul rând, păsările sălbatice pot servi drept rezervoare pentru tulpinile de *K. pneumoniae* rezistente la mai multe medicamente, ceea ce poate avea un impact negativ asupra sănătății lor prin creșterea susceptibilității la infecții și boli.

Prezența bacteriilor rezistente la antimicrobiene în aceste populații ridică semne de întrebare cu privire la capacitatea acestora de a se dezvolta în medii naturale, în special în condițiile în care pot întâlni agenți patogeni care sunt din ce în ce mai dificil de tratat. Acest lucru este deosebit de critic având în vedere criza globală actuală a biodiversității, în care multe specii de păsări se confruntă deja cu declinul populației din cauza pierderii habitatului și a altor presiuni antropogene. În plus, interacțiunea dintre păsările sălbatice și mediul uman - în special mediul urban - poate exacerba răspândirea rezistenței la antibiotice. Păsările care frecventează zone precum gropile de gunoi sau stațiile de tratare a apelor reziduale sunt mai susceptibile de a purta tulpini rezistente, care pot fi apoi transmise oamenilor sau animalelor domestice.

Acest lucru evidențiază necesitatea unor strategii eficiente de monitorizare și gestionare pentru a proteja atât populațiile aviare, cât și sănătatea umană. În plus, înțelegerea dinamicii transmiterii *K. pneumoniae* la păsările sălbatice poate contribui la eforturile de conservare și la politicile de sănătate publică menite să reducă riscurile asociate cu rezistența antimicrobiană. Recunoscând păsările sălbatice ca potențiali

vectori de transmitere a bolilor, părțile interesate pot dezvolta intervenții specifice pentru a reduce contaminarea mediului și a promova ecosisteme mai sănătoase.

Pe scurt, acest studiu subliniază importanța abordării sănătății și bunăstării păsărilor sălbatice nu numai pentru binele lor, ci și pentru menținerea echilibrului ecologic și protejarea sănătății umane în contextul creșterii rezistenței la antibiotice.

Păsările sălbatice servesc drept rezervoare critice și vectori potențiali ai bacteriilor RAM, cu implicații care vizează sănătatea publică, siguranța mediului și conservarea faunei sălbatice.

Diferențele regionale în ceea ce privește profilurile de rezistență, împreună cu dovezile privind transmiterea între specii, evidențiază necesitatea unei abordări de tip "o singură sănătate" pentru a aborda criza globală a RAM. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze asupra integrării supravegherii faunei sălbatice în cadrele existente de monitorizare a RAM, cu un accent deosebit pe analizele genomice și pe rolul căilor de migrație în diseminarea rezistenței.

Bibliografie

1. Ahlstrom, C. A., Woksepp, H., Sandegren, L., Mohsin, M., Hasan, B., Muzyka, D., Hernandez, J., Aguirre, F., Tok, A., Söderman, J., Olsen, B., Ramey, A. M., & Bonnedahl, J. (2022). Genomically diverse carbapenem resistant Enterobacteriaceae from wild birds provide insight into global patterns of spatiotemporal dissemination. *Science of The Total Environment*, 824, 153632. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153632>
2. Ahmed, Z. S., Elshafiee, E. A., Khalefa, H. S., Kadry, M., & Hamza, D. A. (2019). Evidence of colistin resistance genes (mcr-1 and mcr-2) in wild birds and its public health implication in Egypt. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0657-5>

3. Aruji, Y., Tamura, K., Sugita, S., & Adachi, Y. (2004). Intestinal microflora in 45 crows in Ueno Zoo and the *in vitro* susceptibilities of 29 *Escherichia coli* isolates to 14 antimicrobial agents. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(10), 1283–1286. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.1283>
4. Athanasakopoulou, Z., Diezel, C., Braun, S.D., Sofia, M., Giannakopoulos, A., Monecke, S., Gary, D., Krähmer, D., Chatzopoulos, D.C., Touloudi, A., Birtsas, P., Palli, M., Georgakopoulos, G., Spyrou, V., Petinaki, E., Ehricht, R., & Billinis, C. (2022). Occurrence and Characteristics of ESBL- and Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* from Wild and Feral Birds in Greece. *Microorganisms*, 10(6), 1217. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061217>
5. Bonardi, S., & Pitino, R. (2019). Carbapenemase-producing bacteria in food-producing animals, wildlife and environment: A challenge for human health. *Italian Journal of Food Safety*, 8(2), 77–92. <https://doi.org/10.4081/ijfs.2019.7956>
6. Bonnedahl, J., Järhult, J.D. (2014). Antibiotic resistance in wild birds. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 119(2), Article 2. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.905663>
7. Chiaverini, A., Cornacchia, A., Centorotola, G., Tieri, E.E., Sulli, N., Del Matto, I., Iannitto, G., Petrone, D., Petrini, A., Pomilio, F. (2022). Phenotypic and Genetic Characterization of *K. pneumoniae* Isolates from Wild Animals in Central Italy. *Animals*, 12(11), 1347. <https://doi.org/10.3390/ani12111347>
8. da Silva, S.K.S.M., Fuentes-Castillo, D.A., Ewbank, A.C., Sacristan, C., Catao-Dias, J.L., Seva, A.P., Lincopan, N., Deem, S.L., Feitosa, L.C.S., Catenacci, L.S. (2024). ESBL-Producing Enterobacterales at the Human-Domestic Animal-Wildlife Interface: A One Health Approach to Antimicrobial Resistance in Piauí, Northeastern Brazil. *Veterinary Sciences*, 11(5), 195. <https://doi.org/10.3390/vetsci11050195>
9. Darwich, L., Vidal, A., Seminati, C., Albamonte, A., Casado, A., López, F., Molina-López, R.A., Migura-Garcia, L. (2019). High prevalence and diversity of extended-spectrum β -lactamase and emergence of OXA-48 producing Enterobacterales in wildlife in Catalonia. *PLoS One*, 14(8), e0210686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210686>
10. Expert reaction to city birds and antimicrobial resistant bacteria | Science Media Centre. (f.a.). Preluat în 4 decembrie 2024, din <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-city-birds-and-antimicrobial-resistant-bacteria/>
11. Foti, M., Mascetti, A., Fisichella, V., Fulco, E., Orlandella, B.M., & Lo Piccolo, F. (2017). Antibiotic resistance assessment in bacteria isolated in migratory Passeriformes transiting through the Metaponto territory (Basilicata, Italy). *Avian Research*, 8(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40657-017-0085-2>
12. Furmanek-Blaszk, B., Sektas, M., Rybak, B. (2023). High Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance among ESBL/AmpC-Producing Enterobacterales from Free-Living Birds in Poland. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12804. <https://doi.org/10.3390/ijms241612804>
13. Hasan, B., Olsen, B., Alam, A., Akter, L., Melhus, A. (2015). Dissemination of the multidrug-resistant extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* O25b-ST131 clone and the role of house crow (*Corvus splendens*) foraging on hospital waste in Bangladesh. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(11), 1000.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.016>
14. Kutilova, I., Valcek, A., Papagiannitsis, C.C., Cejkova, D., Masarikova, M., Paskova, V., Davidova-Gerzova, L., Videnska, P., Hrabak, J., Literak, I., Dolejska, M. (2021). Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria from American Crows in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(1), e00586-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00586-20>
15. Mansoor, M.H., Lu, X., Woksepp, H., Sattar, A., Humak, F., Ali, J., Li, R., Bonnedahl, J., Mohsin, M. (2024). Detection and genomic characterization of *K. pneumoniae* and *Escherichia coli* harboring tet(X4) in black kites (*Milvus migrans*) in Pakistan. *Scientific Reports*, 14(1), 9054. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59201-5>

16. Mohsin, M., Raza, S., Schaufler, K., Roschanski, N., Sarwar, F., Semmler, T., Schierack, P., Guenther, S. (2017). High Prevalence of CTX-M-15-Type ESBL-Producing *E. Coil* from Migratory Avian Species in Pakistan. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02476>
17. Nakhaee, P., Zarif Moghadam, H., Shokrpoo, S., Razmyar, J. (2022). *K. pneumoniae* infection in canaries (*Serinus canaria Domestica*): A case report. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 23(3), 280–284. <https://doi.org/10.22099/IJVR.2022.40469.5870>
18. Nsengimana, O., Habarugira, G., Ojok, L., Ruhagazi, D., Kayitare, A., Shyaka, A. (2022). Infectious coryza in a grey crowned crane (*Balearica regulorum*) recovered from captivity. *Veterinary Medicine and Science*, 8(2), 822–826. <https://doi.org/10.1002/vms3.766>
19. Pankok, F., Taudien, S., Dekker, D., Thyte, T., Oppong, K., Akenten, C. W., Lamshoeft, M., Jaeger, A., Kaase, M., Scheithauer, S., Tanida, K., Frickmann, H., May, J., & Loderstaedt, U. (2022). Epidemiology of Plasmids in *Escherichia coli* and *K. pneumoniae* with Acquired Extended Spectrum Beta-Lactamase Genes Isolated from Chronic Wounds in Ghana. *Antibiotics-Basel*, 11(5), 689. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050689>
20. Rey Matias, C.A., Pereira, I. A., Falavina dos Reis, E. M., Rodrigues, D. dos P., & Siciliano, S. (2016). Frequency of zoonotic bacteria among illegally traded wild birds in Rio de Janeiro. *Brazilian Journal of Microbiology*, 47(4), 882–888. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.012>
21. Russo, T. P., Minichino, A., Gargiulo, A., Varriale, L., Borrelli, L., Pace, A., Santaniello, A., Pompameo, M., Fioretti, A., & Dipineto, L. (2022). Prevalence and Phenotypic Antimicrobial Resistance among ESKAPE Bacteria and Enterobacterales Strains in Wild Birds. *Antibiotics*, 11(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121825>
22. Saeed, M.A., Khan, A.U., Ehtisham-ul-Haque, S., Waheed, U., Qamar, M.F., Rehman, A. ur, Nasir, A., Zaman, M.A., Kashif, M., Gonzalez, J.-P., & El-Adawy, H. (2023). Detection and Phylogenetic Analysis of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Genetic Determinants in Gram-Negative Fecal-Microbiota of Wild Birds and Chicken Originated at Trimmu Barrage. *Antibiotics-Basel*, 12(9), 1376. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091376>
23. Silva, G. G. da C., Campana, E. H., Vasconcelos, P. C., da Silva, N. M. V., Santos Filho, L., Leite, E. L., Givisiez, P. E. N., Gebreyes, W. A., & de Oliveira, C. J. B. (2021). Occurrence of KPC-Producing *Escherichia coli* in Psittaciformes Rescued from Trafficking in Paraiba, Brazil. *International Journal of Environmental Research And Public Health*, 18(1), 95. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010095>
24. Wall, K., Macori, G., Koolman, L., Li, F., & Fanning, S. (2023). *Klebsiella*, a Hitherto Underappreciated Zoonotic Pathogen of Importance to One Health: A Short Review. *Zoonoses*, 3, 962. <https://doi.org/10.15212/ZOONOSSES-2023-0016>
25. Wang, J., Ma, Z.-B., Zeng, Z.-L., Yang, X.-W., Huang, Y., & Liu, J.-H. (2017). The role of wildlife (wild birds) in the global transmission of antimicrobial resistance genes. *Zoological Research*, 38(2), 55. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2017.003>
26. Wang, X., Zhao, J., Ji, F., Wang, M., Wu, B., Qin, J., Dong, G., Zhao, R., & Wang, C. (2023). Genomic Characteristics and Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant *K. pneumoniae* Strains Carried by Wild Birds. *Microbiology Spectrum*, 11(2). <https://doi.org/10.1128/spectrum.02691-22>
27. Yang, Y., Jiang, X., Zheng, B., Xu, H., & Liu, W. (2024). Emergence of multidrug-resistant *K. pneumoniae* in wild animals in Africa. *The Lancet Microbe*, 5(5), e416. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00403-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00403-2)
28. Yuan, Y., Liang, B., Jiang, B., Zhu, L., Wang, T., Li, Y., Liu, J., Guo, X., Ji, X., & Sun, Y. (2021). Migratory wild birds carrying multidrug-resistant *Escherichia coli* as potential transmitters of antimicrobial resistance in China. *Plos One*, 16(12), e0261444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261444>



PRODUSE ANTIPARAZITARE



Amprolium FP 10%
Cocostop S
Cyper-Vet 10%
Diazinol
Evomec
Evomec Plus
Fasciozone
Helmizol A 10
Helmizol A 2,5
Levasol
Praziocet
Pyratel CD
Vermizol A 100
Singal F



www.pasteur.ro

Prezentare carte Book presentation

Cristina T. Romeo
FMV Timișoară

Cuvinte cheie: carte, prezentare

Keywords: book, presentation

Rezumat

Este prezentată monografia trilingvă *"Influența schimbărilor climatice asupra vectorilor și bolilor vectoriale"*, *"The influence of climatic factors on vectors and vectorborne diseases"*, *"L'influence du changement climatique sur les vecteurs et les maladies vectorielles"*. Lucrarea este compusă din cinci capitole. Construcția acestei monografii respectă întru totul conceptul One Health, concepția autorilor fiind orientată, prin profilul și expertiza științifică a acestora, atât pe sănătatea omului și animalelor, cât și a sănătății mediului înconjurător.

Abstract

The trilingual monograph *"The influence of climatic factors on vectors and vectorborne diseases"*, *"L'influence du changement climatique sur les vecteurs et les maladies vectoriales"* is presented. The work is composed of five chapters. The construction of this monograph fully respects the One Health concept, the authors' conception being oriented, through their profile and scientific expertise, both on human and animal health, as well as on environmental health.

Asupra monografiei trilingve intitulată:

"Influența schimbărilor climatice asupra vectorilor și bolilor vectoriale",

"The influence of climatic factors on vectors and vectorborne diseases",

"L'influence du changement climatique sur les vecteurs et les maladies vectorielles",

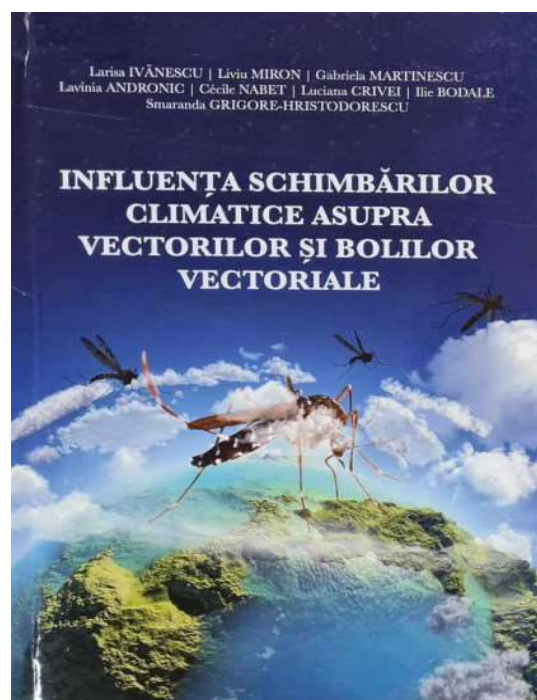
Elaborată de colectivul de autori:

Larisa Ivănescu, Liviu Miron, Gabriela Martinescu, Lavinia Andronic, Cecile Nabet, Luciana Crivei, Ilie Bodale, Smaranda-Grigore Hristodorescu.

Așa cum sunt trecuți în descrierea CIP a Bibliotecii naționale a României, autorii principali sunt: Prof. Liviu Miron, m.c. al ASAS, membru de onoare al Academiei de Științe Medicale, Conf. dr. Larisa Ionescu și cercetător șt. Gabriela Martinescu.

Autorii acestei frumoase lucrări sunt medici veterinari, medici umani și biologi, cu specializări apropiate tematicii abordate, au avut excelenta idee de a concepe acest

material, în limbile Română, Engleză și Franceză, pentru a fi disponibil unei plaje cât mai ample de cititori din întreaga Europă!



Cartea a apărut în anul 2023, la editura universitară "Ion Ionescu de la Brad" a Universității pentru Științele Vieții din Iași, editură de prestigiu, recunoscută și acreditată CNCSIS.

În funcție de limba în care a fost redactată cartea are o paginație cuprinsă între: 326, 332 și respectiv, 345 de pagini.

Cu o iconografie impecabilă, un design original, modern și bine elaborat, capitolele lucrării beneficiază de o bibliografie la zi legată strâns de topicul temelor abordate.

Monografia cuprinde cinci capitole unde sunt prezentate:

□ Influența schimbărilor climatice asupra vectorilor și a bolilor vectoriale,

□ Speciile de țânțari implicate în transmiterea unor boli în Europa, cu referire la genurile *Aedes*, *Culex* și *Anopheles* acestea fiind descrise în Europa începând cu anul 2000.

Pentru toate speciile acestor genuri discutate, autorii subliniază transmiterea, simptomele, diagnosticul – cu diferitele teste specifice, prevenția și tratamentul specific dacă el există și măsurile de protecție împotriva speciei respective, adăugând la fiecare și recomandările OMS.

Sunt de asemenea, discutați factorii care influențează dispersia speciilor invazive, măsurile de monitorizare și control.

□ Principalele specii de căpușe ale familiei Ixodidae, fiind aduse morfologia și caracteristicile acestora, ciclul biologic al acestora legat de schimbările climatice și importanța bolilor transmise la animale și om de căpușe.

□ Flebotomii, cu date actuale despre distribuția acestora în Europa și în România, fiind descrise leishmanioza, febra flebotomică, stomatita veziculoasă virală, chanuinoza, și bartoneloza, boli cu incidență ridicată.

□ Capitolul 5 aparține lui Cecile Nabet, biolog la Sorbona și co-autoare a acestei monografii, care a avut disponibilitatea de a specializa colectivul de autori în spectrometria de masă, prin utilizarea MALDI-TOF pentru controlul vectorial, urmând ca acesta să fie cuplat cu inteligența artificială, pentru a caracteriza și monitoriza eficacitatea programelor de control a populațiilor de țânțari.

Construcția acestei monografii respectă întru totul conceptul One Health, concepția autorilor fiind orientată, prin profilul și expertiza științifică a acestora, atât pe sănătatea omului și animalelor, cât și a sănătății mediului înconjurător.

Deoarece are un conținut cu mare impact asupra influențelor schimbărilor climatice la care suntem martori zi de zi, lucrarea prezintă un interes deosebit și este de profundă actualitate, aceasta acoperind scenarii socio-economice actuale.

Cartea este un instrument util, atât pentru specialiștii domeniului medical și biologic, dar și pentru cei care activează în administrațiile locale și teritoriale, cărora le este facilitată o nouă deschidere, o optică inedită, pentru înțelegerea fenomenelor legate de vectori și capacitatea acestora de a produce îmbolnăviri, la om și animale, uneori extrem de surprinzătoare.

În consecință apreciez și recomand această lucrare, pe care o consider valoroasă și utilă celor interesați.

Prof. Romeo T. Cristina
MC al ASAS

PETSPOT FORTE

Fipronil ++ Piriproxifen +



**Previne infestația și elimină
căpușele, puricii, păduchii.**

Formulă unică pe bază de
fipronil și piriproxifen



www.pasteur.ro

Instrucțiuni pentru autori

Revista Medicamentul veterinar / Veterinary Drug (Med. Vet. / Vet. Drug) este publicația oficială a **Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar din România (ANFPUVR)** cu apariție semestrială în lunile Mai – Iunie și Decembrie.

Sunt așteptate spre publicare lucrări din domenii conexe topicului acestei reviste, care să fie asimilabile următoarelor:

- a. **Articole științifice originale** care să prezinte rezultate originale ale cercetării fundamentale ale medicamentului sau conexe; extindere 4-10 pagini; rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 3-6 cuvinte cheie; minim 10 referințe bibliografice.
- b. **Sinteze**, extindere maximum 20 pagini, rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 3-6 cuvinte cheie; referințe bibliografice conexe.
- c. **Rapoarte de caz**, care să prezinte rezultate originale ale practicii terapeutice; extindere 2-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; 6-10 referințe bibliografice.
- d. **Comunicări scurte**, în care se poate face prezentarea unor rezultate parțiale sau scurte observații punctuale din cadrul fazelor cercetării științifice sau a practicii curente veterinare, opinii științifice etc, extindere 1-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; fără referințe bibliografice sau, excepțional, doar una - două titluri strict legate de tematică.
- e. **Traduceri din literatura de specialitate**, extindere 1-2 pagini; 3-5 cuvinte cheie; referințe bibliografice.
- f. **Anunțuri și reclame**, din domeniile conexe (apariții editoriale, evenimente, prezentări produse noi, agenda manifestărilor asociației etc).

Structura editorială și acoperirea tematică a publicației

1. Legislația medicamentului veterinar,
2. Marketingul medicamentului veterinar,
3. Biotehnologia medicamentului,
4. Cercetarea medicamentului

5. Terapeutică veterinară
6. Varia

În vederea publicării și evaluării prezentarea lucrărilor către secretariatul științific se poate face personal, prin poștă pe adresa: **Dr. Romeo Teodor Cristina** (F.M.V. Timișoara, Calea Aradului 119, 300645, tel. 0256277140, fax. 0256277140, **sau cel mai simplu ca fișier atașat**, la adresa: rtcristina@yahoo.com

Lucrările vor fi supuse analizei **peer-review** de către **Comitetul Științific** al revistei care are secretariat zonale, cu notificarea autorilor (în cazul lucrărilor acceptate în forma finală pentru publicare sau pentru scurte corecturi care se impun). **Refuzarea unei lucrări de la publicare nu este obligatoriu notificată autorului.**

Disclaimer:

Întreaga responsabilitate privind autenticitatea, exactitatea și onestitatea datelor în materialele prezentate spre publicare revine exclusiv autorilor !

Copyright®

Legea **Copyright**-ului impune ca autorii să semneze un formular tipizat **Copyright**, prin care aceștia transferă către revistă, reprezentată de Editorul șef, dreptul de publicare al materialului trimis. Autorii lucrărilor acceptate la publicare vor primi din partea editorului șef un formular foarte simplu în format Word, care va trebui completat, semnat și retrimis acestuia. La fel vor primi formulare și peer-review-erii.

După publicare, autorii vor putea folosi întotdeauna și oriunde, fără nici un fel de notificare sau permisiune prealabilă articolul propriu (mai puțin publicarea în aceeași formă), în conformitate cu deontologia redactării lucrărilor științifice, dar cu citarea ca sursă primară de publicare a revistei: **Medicamentul veterinar / Veterinary drug**

Instrucțiuni de redactare a lucrărilor științifice originale:

Număr pagini: în conformitate cu tipul de articol,
Lucrările: redactate în limba română și/sau engleză, obligatoriu în cazul lucrărilor originale!
Rezumatul: obligatoriu în română și engleză,
font 9 arial
Format pagină: tip pagina: **A4** (29,7 x 21cm),
Oglinda paginii: în cm
top -2,5;
left -2,5;

right -2,5;
 bottom -2,5;
 gutter-0,
 Header/Footer: 1,3 cm.,
 Paginare: centru – jos,
 Fonturi: **Arial**, cu diacriticele limbii române:
 ă, â, î, ș, ț, Â, Â, Î, Î, Ț, Ț,
 Tabs-uri: 0,7 cm.

1. Titlul lucrării: majuscule, **bold**, **centrat**, **12 pt.**, bilingv, mai întâi în limba română, apoi în engleză.

2. Autorii: **centrat 10 pt., bold**, întâi prenumele, apoi numele de familie. Penumele bărbaților - numai inițială, prenumele femeilor – în întregime.

Instituția (sub autori imediat) de care aparține fiecare autor (fără prescurtări), **centrat**, 9 p.

- când autorii aparțin mai multor instituții se marchează fiecare autor la sfârșitul numelui, cu un număr corespunzător (ca exponent), fiecare număr va fi asociat unei instituții.

Exemplu:

STUDIUL EFICIENȚEI UNOR PRODUSE QUINOLONICE

STUDIES ON SOME QUINOLONES EFFICACY

R.T. Cristina¹, Eugenia Dumitrescu¹,
V. Teușdea²

¹Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara,

²Facultatea de Medicină Veterinară București

3. Cuvinte cheie: aliniat stânga sus la un tab, 9 pt., **nebolduit**, **italic**, bilingv, în limba română, apoi în limba engleză, cât mai concis și într-o ordine logică.

Exemplu:

Cuvinte cheie: *quinolone, eficacitate, farmacodinamie*

Keywords: *quinolones, efficacy, pharmacodynamic*

4. Rezumatul obligatoriu atât în limba engleză, (cu titlul: **Abstract**), cât și în limba română – **bold**, 9 p., **centrat**.
 - conținutul rezumatului, conform tip de articol, 9 pt., aliniat stânga – dreapta (justify)

5. Introducere – dacă se impune, fără titlu, aliniat stânga – dreapta (justify), **10,5 p.**

6. Subtitlurile lucrării:

Material și metodă, Rezultate și discuții, Concluzii

Toate aceste subtitluri: cu **majuscule, bold, centrat, 11 p., numerotate**. Corpul textului lucrării: **10,5 p.**, aliniat stânga–dreapta (justify).³

7. Mulțumirile (Acknowledgements), dacă este cazul, **normal, centrat, italic, 10 p.**

- pot fi înscrise mulțumiri la adresa unei anumite persoane, sponsor, sau se poate folosi formularea de tipul: „Lucrarea a fost realizată pe baza grantului nr..... obținut de către.... din partea ... etc.”

8. Bibliografia: cu majuscule, **bold**, **centrat**, **12 p.:**

Conținutul: aliniat stânga – dreapta justify **bold, 10 p.**,

Redactarea bibliografiei se face în ordinea strict alfabetică a primului autor. Se vor scrie:

- numărul curent;
- autorii (**bold**):
- primul autor – numele, apoi prenumele, apoi ceilalți autori.
- la bărbați, doar inițială prenumelui,
- la femei, prenumele întreg;
- anul în paranteze drepte,
- denumirea publicației citate, preferabil în întregime sau folosind prescurtările consacrate în literatură,
- pentru reviste: autor(i), anul apariției denumirea articolului (normal), urmat de denumirea revistei (italic), volumul (cu bold), numărul (în paranteza [...]), paginile (normal);
- pentru cărți: autor(i), anul apariției, denumirea cărții, capitolului, ediție, editură, oraș, (toate normal);
- pentru teze: autor, anul apariției, denumirea tezei, universitatea unde a fost susținută, localitatea, (toate normal).
- citarea autorilor, în ordinea din lucrare.
- în cazul lucrărilor scrise cu litere slave, arabe, asiatice etc. va fi efectuată transcrierea în alfabetul arab.

Exemple:

a. pentru cărți:

Cristina R.T. (2006). Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Ed. Solness, Timișoara.

b. Lucrări științifice:

Cernea, M., Cozma, V., Cristina Cernea, Sas, C., Anca Mărculescu, (2004). Testarea *in vitro* a rezistenței cyathostomelor la albendazol. *Lucr. Șt. Med. Vet. Timișoara*, **37**, 357-360.

c. Lucrările unor congrese sau organizații:

*** **FEDESA** (2000) – Antibiotics for animals. A FEDESA perspective on antibiotics, Animal Health and the Resistance Debate, vol. February: 6;

*** **EMEA Committee for Veterinary Medicinal Products** – Doxycycline Hyclate, Summary report (1), EMEA/MRL/270 /97- Final June 1997.

d. site-uri web

www.noahcompendium.co.uk

J. Antimicrob. Chemother. (2003)

www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1

Citarea autorilor sau a lucrărilor în text:

- autorii vor fi citați în text între paranteze simple, numele autorului fiind urmat de anul apariției lucrării.
- ex.: (Paștea, 1990)[..].
- dacă sunt doi autori, vor fi citați ambii: ex. (Teușdea și Mitrănescu, 1999)[..].
- dacă sunt mai mulți de doi: ex. (Taylor și col., 2004).
- dacă se face referire la un autor, care la rândul lui este citat de către alt autor: (Trif și col. cit. de Oros, 2006)[..].
- verificați ca toți autorii din bibliografie să fie citați în text și viceversa, toți autorii din text să apară la bibliografie.
- citarea lucrărilor se face înscrind numărul de ordine al lucrării (lucrărilor) în paranteze drepte, de regula, la sfârșitul frazei. ex.: „Aceste aspecte au fost relevate de

numeroși autori din literatura de specialitate [1, 3, 15, 33].

Italicele: se scriu obligatoriu cu italice:

- cuvintele în limba latină: *ad libitum, in vitro, in vivo, et al., per se, ad hoc, inter alia, inter se* etc.
 - denumirile științifice ale speciilor: *Haemonchus contortus, Brachyspira spp., Datura stramonium, Candida albicans* etc.
 - constante și necunoscute matematice,
 - prima folosire în text a unui termen special,
 - denumirile anatomice în limba latină: mușchiul *latissimus dorsi*, osul *humerus*, vena *cava caudalis*.
- nu se scriu obligatoriu cu italice: corpus luteum, via, N.B., i.m., i.v., s.c., post mortem, post partum etc.;

Liniuța de unire:

- nu se recomandă despărțirea în silabe la capătul rândului, ci scrierea cuvântului întreg.
- poate fi utilizată după prefixe: anti-estrogenic, pre-tratament, non-activ, post-partum,

Nerecomandabil

- nu se admite limbajul echivoc, neștiințific și imprecis.
- nu sunt recomandate expresii ca: „Un bine cunoscut cercetător ...”, „de la 10 la 12 ore” etc.

Parantezele:

- se pot utiliza toate cele trei tipuri, fără să existe o regulă generală.

Se scriu cu majusculă:

- toate denumirile științifice ale speciilor, numele claselor, ordinelor și familiilor (bacteriene, virale, parazitare etc).
- numele proprii ale persoanelor, instituțiilor,
- abrevierile.
- numele bolilor nu vor fi capitalizate.

Numeralele:

- se folosesc litere pentru numerele de la unu la nouă (ex.: doi, cinci, șapte) și cifre peste nouă (ex.: 10, 11, 231 etc.);
- separarea zecimalelor: prin virgula în cazul redactării în limba română și prin punct, în cazul limbii engleze;
- pentru numerele mari din text se vor adopta formulări cât mai scurte, ex.: 10.000.000 / 10⁷;
- pentru înmulțire se folosește semnul **x**; ex. 129 x 236,
- pentru împărțire, semnul **/**. Exemplu: 129/236.

Unitățile de măsură:

- se vor exprima conform standardelor internaționale agreeate și utilizate în literatura de specialitate.
- exprimarea concentrației și a compoziției: se preferă exprimarea în moli (M sau mM) sau echivalenți (Eq sau mEq) (cu excepțiile legate de procentul de mortalitate, exprimarea procentuală (%) a soluțiilor sau alte valori simple care se pretează la această formă de prezentare fiind folosită recomandabil în aceste situații).

Simbolurile:

- conform standardelor matematice: ex. >, <, =, ±, ≡, ≥, ≤, ≠, ≈, ∞, ♂, ♀ etc.

- semnele statistice: ex. *P<0,05, **P>0,01, ***P<0,001 etc.

Abrevierile:

- vor fi cele standard ex: FSH, LH, ACTH, DNA, RNA, approx., I.U.- internațional units; vs – versus etc.

Redactarea tabelelor:

- tabelele vor fi concepute astfel încât să ocupe toată lățimea oglinzii paginii, fără să o depășească.
- dacă un tabel trece pe pagina următoare, el va fi precedat de o linie care să cuprindă repetarea capătului de tabel sau dacă este de mari dimensiuni, acesta va fi inserat fără cap de tabel pe fiecare pagină.
- corpul de literă la tabele poate fi de 8 sau 9.
- numerotarea tabelelor se face aliniat dreapta, italic, astfel: **Tabelul 1**
- titlul tabelului va fi redactat în limba română și în limba engleză, bold, centrat.
- numerotarea și titlul tabelelor vor fi redactate cu corpul de literă **10**.
- textul tabelului, în interiorul acestuia, va fi redactat de asemenea bilingv.
- titlurile tabelelor să fie suficient de detaliate, fără prescurtări.
- tabelele (ca și figurile) vor fi obligatoriu citate în text și comentate.
- dacă există tabele care conțin note, acestea, ca și legenda, se vor scrie imediat sub tabel.

Materialul ilustrativ:

- este reprezentat de figuri (noțiunea incluzând fotografii, desene, scheme, grafice etc.).
- toate figurile vor fi prezentate în alb-negru sau color, cu un contrast cât mai bun.
- dimensiunea acestora să nu depășească ¼ din lățimea oglinzii paginii.
- numerotarea figurilor se face centrat, sub figură, cu bold: **Fig. 1**.
- titlul, urmează după numerotare, simplu, centrat, **10 pt.**, adnotările din cadrul figurilor se vor face cu corpul literă **8**.
- numerotarea și textul figurilor vor fi redactate în limba română.
- toate figurile vor fi citate în text (și comentate).

Notele de subsol (footnotes)

- acestea se vor marca cu cifre, mărimea fontului **8**.
- notele de pe o pagina trebuie să se regăsească în subsolul paginii respective.

Head Editor

Prof. Dr. Romeo T. Cristina



PRODUSE ANTIPARAZITARE



Amprolium FP 10%
Cocostop S
Cyber-Vet 10%
Diazinol
Evomec
Evomec Plus
Fasciozone
Helmizol A 10
Helmizol A 2,5
Levasol
Prazicest
Pyratel CD
Vermizol A 100
Singal F



www.pasteur.ro