

## EXPLORAREA EXPERIMENTALĂ A POSIBILITĂȚII UTILIZĂRII UNOR PREPARATE MICROBIENE

*Maria TIMOȘCO, Aliona VELCIU, Victoria BOGDAN*

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM*

În mod experimental, în condiții *in vitro* și *in vivo* pe animale de laborator și model (șoareci și cobai), a fost confirmată posibilitatea utilizării preparatelor microbiene CABILAC și ACLOFEM pentru profilaxia și tratamentul dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. În baza activității antagoniste față de *Escherichia*, *Proteus*, *Clostridium* și *Staphylococcus* și a capacității lor adezive avansate, precum și a rezultatelor experimentării lor pe animale, aceste preparate se recomandă pentru implementare în practică.

**Cuvinte-cheie:** *preparat microbial, activitate antagonistă, capacitate adezivă, profilaxie, tratament, dismicrobism, disfuncții intestinale diareice.*

### THE EXPERIMENTAL EXPLORATION THE POSIBILITY OF UTILIZATION THE SEPARATE MICROBS PREPARATE

Experimentally in the condition of "*in vitro*" and "*in vivo*" on laboratory and pattern animals (mice and guinea-pigs) was confirmed the possibility of utilization the microbe preparations CABILAC and ACLOFEM with prophylactic and treatment of the intestinal disorder and diarrhea. In the basis of intensive antagonistic activity at *Escherichia*, *Proteus*, *Clostridium* and *Staphylococcus* and adhesion capacity advanced, also and results of his tested on animals to be recommended with inculcation in practice.

**Keywords:** *microbe preparation, antagonistic activity, adhesion capacity, prophylactic treatment, disorder intestinal diarrhea.*

### Introducere

Actualmente este constatat că printre copiii de vârstă prematură și animalele tinere o răspândire largă capătă disfuncțiile intestinale ce se manifestă în formă de dismicrobism sau dereglări funcționale diareice. Astfel de afecțiuni intestinale sunt cauzate preponderent de presingul ecologic și de nivelul contaminării mediului ambiant cu diverse specii de microorganisme din genurile condiționat patogene [6,15,18,19]. În asemenea condiții, procesul de constituire a funcțiilor sistemului gastrointestinal și popularea tubului digestiv cu reprezentanți ai florei microbiene normale sau sanogene se realizează în mod tardiv. Concomitent se atenționează că indicii cantitativi și calitativi ai bacteriocenozei gastrointestinale îndeplinesc un rol esențial în activitatea vitală a organismului, contribuind la menținerea stării sănătății lui la nivel optim [1-3, 31-33 ș.a.].

Luând în considerare cele relatate, unii savanți au recomandat în scopul tratamentului acestora utilizarea preparatelor microbiene în baza microorganismelor din genul *Bacillus* (pe exemplul „*Subtylului*” sau „*Bacti-subtylului*” ș.a.). Acestea exercită asupra macroorganismului numai influență indirectă, datorită faptului că includ microorganisme nespecifice tractului gastrointestinal [9,12 ș.a.]. Alții au atenționat că cea mai mare sensibilitate față de acțiunea factorilor mediului ambiant asupra macroorganismului reflectă reprezentanții florei microbiene intestinale din genurile obligative: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ș.a. [6,8,17 ș.a.].

De aceea, există și opinia, conform căreia tocmai la genurile de bacterii nominalizate au fost evidențiate proprietăți utile pentru supraviețuirea organismului [1,2,5,8,28].

Cele relatate au argumentat elaborarea preparatelor microbiene de acțiune directă în baza mono-, politulpinilor și polispeciilor de microorganisme din genurile obligative tubului digestiv, mai ales din genurile *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*. Aceasta a fost confirmat și de faptul că tocmai astfel de bacterii trebuie să constituie, în majoritate, bacteriocenoza obligativă a tractului gastrointestinal [3-5,7,10-12,20,24 ș.a.]. Dat fiind că în cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM au fost elaborate, cu suportul financiar al Proiectului 09.816.69.07°, două preparate microbiene noi (CABLAC și ACLOFEM), scopul prezentei lucrări a fost de a explora posibilitatea utilizării lor în practică.

### Material și metode

Pentru atingerea scopului propus au fost efectuate trei serii de experimente. Prima – în condiții *in vitro*, iar a doua și a treia – în condiții *in vivo*. Testările au fost supuse două preparate noi de origine microbiană cu denumirea CABLAC și ACLOFEM. Testarea *in vitro* s-a realizat pe medii nutritive electivă pentru microorganismele determinate. În timpul testării atenția principală a fost acordată determinării activității antagoniste și capacității adezive, utilizând metode clasice existente [30,32 ș.a.]. La început, studiile au fost direcționate spre evidențierea coeficientului de combatere a microbilor-test din genurile condiționat patogene ce se pot găsi în mediul ambiant și în colonia tubului digestiv din primele ore după naștere (*Escherichia*, *Proteus*, *Clostridium* și *Staphylococcus*), exprimat în procente. Concomitent a fost evidențiat și indicele adeziunii microorganismelor componente ale preparatelor nominalizate cu utilizarea eritrocitelor umane native. Numai după aceasta au fost realizate două serii de experimente în condiții *in vivo* pe animale de laborator și model (șoareci albi și cobai). Animalele experimentale au fost divizate în câte șase loturi asemănătoare. Primele erau considerate ca martore, iar II–VI – ca experimentale. Procesul investigațional a prevăzut studierea indicilor cantitativi ai unor reprezentanți ai microflorei conținutului intestinal: până la administrare, peste 10 zile după administrare și peste 10 zile după finalizarea procesului de administrare a preparatelor microbiene nominalizate. Studiului a fost supus conținutul și omogenatul intestinal cu evidențierea cantității microorganismelor din genurile *Bifidobacterium*, *Lactobaccillus*, *Escherichia*, *Proteus* și familia *Streptococcaceae* (genurile: *Streptococcus*+*Lactococcus*+*Enterococcus* în comun). Datele finale sunt exprimate în logaritmi zecimali (log), iar cele comparative – în procente.

### Rezultate și discuții

Rezultatele studiilor obținute în condiții *in vitro* sunt incluse în tabelele 1 și 2.

**Tabelul 1**

#### Activitatea antagonistă a unor preparate microbiene elaborate în premieră și uscate conform tehnologiei noi (din stare nativă)

Denumirea preparatului	Coeficientul de combatere a microbilor-test, %			
	1	2	3	4
CABILAC	47,23	42,31	35,16	38,19
ACLOFEM	40,00	41,35	31,74	29,98

Notă: Microbii test: 1 – *Escherichia coli* tulpina nr.11; 2 – *Proteus vulgaris*, tulpina nr.65; 3 – *Clostridium difficile*, tulpina nr.28; 4 – *Staphylococcus aureus*, tulpina nr.209

Datele Tabelului 1 demonstrează că la ambele preparate testate s-a înregistrat un coeficient pronunțat de combatere a tuturor microbilor, atingând nivelul mediu în limitele de 29,98-47,23%.

În continuare aceste preparate au fost supuse testării referitor la aderența microorganismelor componente ale lor pe suprafața eritrocitelor umane native.

**Tabelul 2**

#### Proprietățile adezive ale unor preparate microbiene elaborate și uscate din stare nativă

Denumirea remediului	Cantitatea de celule microbiene aderate pe suprafața a 25 de eritrocite umane native	Indicele mediu al adeziunii, u.c.
CABILAC	131,30±2,25	5,25
ACLOFEM	129,80±2,97	5,18

În baza rezultatelor incluse în Tabelul 2 s-a conchis că preparatele supuse testării au demonstrat o capacitate adezivă avansată, confirmată de indicele adeziunii. Datele tabelelor 1 și 2 argumentează faptul că preparatele microbiene CABLAC și ACLOFEM pot fi testate în condiții *in vivo*.

Rezultatele obținute de la șoareci sunt reflectate în tabelele 3 și 4.

Tabelul 3

## Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai microflorei intestinale la șoareci albi fără și cu administrarea perorală a preparatelor microbiene CABILAC și ACLOFEM

Lotul	Genurile micro-organismelor determinate	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (log)		
		Timpul determinării		
		Până la administrare	Peste 10 zile după administrare	Peste 10 zile după finalizarea procesului de administrare
I	1	4,50±0,14	4,17±0,15	4,24±0,13
	2	5,30±0,15	5,62±0,17	5,54±0,16
	3	8,46±0,17	8,79±0,16	9,72±0,16
	4	5,13±0,17	5,20±0,18	5,13±0,16
	5	8,17±0,18	8,86±0,14	9,79±0,15
II	1	4,77±0,17	4,24±0,16	4,46±0,14
	2	5,41±0,16	5,53±0,18	5,42±0,17
	3	8,54±0,15	8,77±0,17	9,72±0,18
	4	5,14±0,18	5,32±0,14	5,17±0,15
	5	8,38±0,14	8,80±0,15	9,30±0,16
III	1	4,38±0,15	8,20±0,10	8,07±0,11
	2	5,46±0,17	7,77±0,13	7,65±0,12
	3	8,17±0,18	6,42±0,12	6,38±0,10
	4	5,17±0,19	3,07±0,14	3,04±0,12
	5	8,27±0,16	7,34±0,11	7,20±0,13
IV	1	4,88±0,18	8,38±0,12	8,24±0,13
	2	5,53±0,15	7,92±0,10	7,77±0,10
	3	8,49±0,17	6,79±0,13	6,64±0,11
	4	5,20±0,15	2,17±0,12	2,07±0,14
	5	8,54±0,16	7,59±0,14	7,42±0,12
V	1	4,49±0,10	9,46±0,13	9,92±0,14
	2	5,54±0,12	8,39±0,12	8,54±0,12
	3	9,63±0,13	6,64±0,11	6,17±0,13
	4	6,14±0,14	3,00±0,10	2,13±0,15
	5	9,30±0,11	7,53±0,15	6,20±0,12
VI	1	4,53±0,14	9,49±0,13	9,98±0,12
	2	5,41±0,15	8,65±0,14	8,69±0,15
	3	9,20±0,18	6,53±0,11	6,25±0,14
	4	6,17±0,16	3,17±0,11	2,20±0,13
	5	9,39±0,17	7,29±0,12	6,64±0,14

Notă: Lotul I – martor 1 (nu a primit remediile medicamentoase nominalizate); II – martor 2 (a primit numai substanța auxiliară LAC); III – experimental (a primit preparatul CABILAC în formă de pulbere capsulată); IV – experimental (a primit preparatul CABILAC în formă de comprimate); V – experimental (a primit preparatul ACLOFEM în formă de pulbere capsulată); VI – experimental (a primit preparatul ACLOFEM în formă de comprimate).

Genurile microorganismelor determinate: 1 – Bifidobacterium; 2 – Lactobacillus; 3 – Escherichia; 4 – Proteus; 5 – familia Streptococcaceae (genurile Streptococcus+Lactococcus+Enterococcus).

Datele Tabelului 3 denotă că față de reprezentanții microflorei intestinale din genurile facultative preparatele microbiene CABILAC și ACLOFEM au exercitat influență inhibitoare, confirmată de micșorarea cantității de escherichii (cu: 21,42; 20,03; 31,05; 29,03%), de protei (cu: 40,61; 58,26; 51,14; 48,62%) și de coci (cu 11,24; 11,12; 19,03; 22,36%). De menționat că în cazul utilizării formei lor de comprimate rezultatele erau mai pronunțate.

În continuare toți șoarecii au fost supuși decapitării, iar pentru studiile ulterioare de la ei au fost acumulate mostre de colon în care s-a determinat indicele adeziunii inclus în Tabelul 4.

Tabelul 4

**Indicii cantitativi ai adeziunii unor reprezentanți ai microflorei intestinale la mucoasa colonului șoarecilor albi, fără și cu administrarea perorală a preparatelor CABILAC și ACLOFEM**

Lotul	Microorganismele determinate	Cantitatea de celule microbiene aderate la 1g de omogenat de epiteliu intestinal, logaritmi zecimali	Deosebirea față de loturile-martor, %	
			1	2
I	Bifidobacteriile	3,34±0,17		
	Lactobacilii	3,63±0,14		
	Escherichiile	5,53±0,13		
	Cocii	5,14±0,15		
	Proteii	3,64±0,16		
II	Bifidobacteriile	3,53±0,12	+5,68	
	Lactobacilii	3,65±0,11	+0,55	
	Escherichiile	5,64±0,13	+1,98	
	Cocii	5,30±0,15	+3,11	
	Proteii	3,76±0,17	+3,29	
III	Bifidobacteriile	6,49±0,11	+94,31	+183,85
	Lactobacilii	5,23±0,13	+44,07	+143,28
	Escherichiile	3,49±0,12	- 36,88	- 38,12
	Cocii	3,63±0,15	- 29,37	- 31,51
	Proteii	1,72±0,10	- 52,74	- 54,25
IV	Bifidobacteriile	6,77±0,11	+102,69	+191,78
	Lactobacilii	5,64±0,13	+ 55,37	+154,52
	Escherichiile	3,39±0,14	- 38,69	- 39,89
	Cocii	3,47±0,13	- 32,49	- 34,52
	Proteii	1,17±0,07	- 67,85	- 68,88
V	Bifidobacteriile	6,28±0,13	+188,02	+177,90
	Lactobacilii	5,79±0,13	+159,50	+158,63
	Escherichiile	3,59±0,14	- 35,08	- 36,34
	Cocii	3,70±0,12	- 28,01	- 30,18
	Proteii	1,64±0,06	- 54,94	- 56,38
VI	Bifidobacteriile	6,54±0,11	+195,80	+185,27
	Lactobacilii	5,88 ±0,10	+161,98	+161,09
	Escherichiile	3,42±0,12	- 38,15	- 39,36
	Cocii	3,30±0,13	- 35,79	- 37,73
	Proteii	1,20±0,08	- 67,03	- 68,08

Notă: Loturile de animale și microorganismele sunt adecvate celor din Tabelul 3.

Analizând datele din Tabelul 4, observăm că ambele preparate testate au contribuit la aderența benefică a celulelor microbiene la mucoasa colonului șoarecilor. Asemenea concluzie este confirmată prin faptul că în loturile experimentale III-VI numărul de bifido- și lactobacterii fixate pe suprafața mucoasei colonului a atins nivelul cantitativ maximal (respectiv, de 6,28-6,77 și 5,23-5,88 log/g). Acesta, în mare măsură, diferă de cel din loturile martor (I și II), fiind comparativ mai mare (de 1,4-2,2 ori).

Concomitent, în omogenatul intestinal al animalelor acestor loturi cantitatea escherichiilor, cocilor și proteilor s-a micșorat față de martorul I cu 36,88; 29,37 și 52,74; cu 38,69; 32,49 și 67,85; cu 35,08; 28,01 și 54,94 și cu 38,15; 35,79 și 67,03%, iar față de martorul II – cu 38,12; 31,51 și 54,25; cu 39,89; 34,52 și 68,88; cu 36,34; 30,18 și 56,38 și cu 39,36; 37,73 și 68,08%. Cele mai pronunțate rezultate sunt obținute în loturile IV și VI. De aceea, s-a considerat că la preparatele studiate eficiența era mai pronunțată în cazul testării lor în formă de comprimate. Asemenea fapt a argumentat raționalitatea propunerii lor spre utilizare numai în astfel de formă.

Experimentele *in vivo* au fost prelungite pe animale de model (cobai). Schema lor a fost identică celor efectuate pe șoareci albi.

Pentru astfel de experimente cobaii au fost divizați în șase loturi, dintre care I-IV au fost experimentale, iar V și VI au fost considerat loturi martor. Cobailor din lotul I li s-a administrat peroral remediul medicamentos CABILAC în formă de pulbere capsulată, celor din lotul II – același remediu în formă de comprimate. Asupra cobailor din loturile III și IV a fost testat remediul medicamentos ACLOFEM, respectiv în formă de pulbere și comprimate. Lotul V a primit numai substanța auxiliară compusă LAC (martor 1), iar lotul VI nu a primit remediile supuse testării (martor 2). Remediile nominalizate au fost administrate timp de 10 zile, în fiecare zi o singură dată pe zi. Doza a fost de 250 mg la primire (adică câte o capsulă sau un comprimat la fiecare animal pe zi). Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale au fost determinați până la administrare, peste 10 zile după administrare și peste 10 zile după finalizarea procesului de administrare.

Rezultatele obținute la investigarea mostrelor de conținut intestinal, conform timpului de determinare, sunt relatate în Tabelul 5.

Tabelul 5

**Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la cobai  
cu și fără administrarea perorală a remediilor medicamentoase CABILAC și ACLOFEM**

Lotul	Microorganismele	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali		
		Până la administrare	10 zile după administrare	10 zile după finalizarea procesului de administrare
I	1	3,41±0,13	7,76±0,13	7,49±0,11
	2	3,80±0,11	8,62±0,11	8,41±0,14
	3	8,76±0,10	6,41±0,13	6,50±0,12
	4	8,64±0,13	7,38±0,15	7,62±0,13
	5	5,14±0,12	2,13±0,08	2,38±0,10
II	1	3,60±0,10	8,47±0,12	7,59±0,11
	2	4,32±0,13	8,59±0,13	8,60±0,12
	3	8,04±0,11	5,38±0,11	6,25±0,13
	4	8,43±0,14	6,60±0,09	7,64±0,15
	5	5,20±0,11	1,20±0,08	1,25±0,08
III	1	3,53±0,11	7,88±0,11	8,41±0,12
	2	4,27±0,13	8,64±0,14	8,77±0,11
	3	8,77±0,12	6,43±0,12	5,56±0,13
	4	8,53±0,10	7,39±0,13	6,47±0,14
	5	5,30±0,13	1,25±0,09	1,30±0,07
IV	1	3,62±0,14	8,90±0,10	9,20±0,09
	2	4,41±0,12	8,96±0,11	8,88±0,13
	3	8,84±0,13	5,39±0,12	5,41±0,14
	4	8,92±0,15	5,77±0,13	6,19±0,12
	5	5,00±0,10	1,17±0,09	1,14±0,08
V	1	3,86±0,13	4,60±0,12	4,62±0,12
	2	4,32±0,11	4,71±0,13	4,74±0,14
	3	8,81±0,14	9,07±0,11	8,82±0,13
	4	8,70±0,15	8,88±0,14	8,71±0,15
	5	5,04±0,11	5,23±0,10	5,25±0,16
VI	1	3,93±0,12	4,13±0,11	4,30±0,15
	2	4,17±0,14	4,41±0,15	4,47±0,11
	3	8,71±0,11	8,80±0,13	8,86 ±0,16
	4	8,77±0,14	8,94±0,15	8,71±0,14
	5	5,07±0,13	5,25±0,16	5,17±0,15

Notă: Loturile de animale sunt divizate în text, iar microorganismele determinate – adecvate celor date în Tabelul 3.

Datele din Tabelul 5 atestă că remediile testate au influențat benefic asupra florei microbiene din genurile obligative (*Bifidobacterium* și *Lactobacillus*) și inhibitoriu asupra celei din genurile facultative (*Escherichia*, *Streptococcus* și *Proteus*), fiind și provocatori ai maladiilor diareice. Menționăm că și în această serie de experiențe cele mai de perspectivă s-au dovedit a fi rezultatele obținute în loturile II și IV, care au primit remediile testate în formă de comprimate.

Acest fapt a fost observat și în cazul cercetării omogenatului intestinal, care a reflectat gradul de aderare a unor microorganisme la mucoasa colonului animalelor de model sau al cobailor (Tab.6).

Tabelul 6

**Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale aderați la mucoasa colonului la cobai cu și fără administrarea perorală a remediilor medicamentoase CABILAC și ACLOFEM**

Lotul	Microorganismele	Cantitatea de celule microbiene aderate la 1g de omogenat intestinal	Deosebirea față de lotul martor, %	
			1	2
I	1	5,38±0,11	+ 47,80	+ 43,08
	2	5,54±0,13	+ 42,78	+ 41,32
	3	3,77±0,10	- 50,52	- 50,32
	4	3,62±0,13	- 54,06	- 53,35
	5	1,04±0,08	- 74,87	- 75,41
II	1	5,77±0,12	+ 58,51	+ 53,45
	2	6,59±0,11	+ 69,84	+ 68,11
	3	3,70±0,12	- 51,44	- 51,25
	4	3,53±0,14	- 55,20	- 54,51
	5	1,32±0,09	- 68,11	- 68,79
III	1	5,50±0,14	+ 51,09	+ 46,27
	2	6,64±0,13	+ 71,13	+ 69,38
	3	3,77±0,11	- 50,52	- 50,32
	4	3,65±0,12	- 53,68	- 52,96
	5	1,14±0,07	- 72,46	- 73,04
IV	1	6,38±0,09	+ 75,27	+ 69,68
	2	6,77±0,10	+ 74,48	+ 72,70
	3	3,59±0,11	- 52,88	- 52,70
	4	3,50±0,12	- 55,58	- 54,89
	5	0	0	0
V	1	3,76±0,13	>3,29	
	2	3,92±0,14	>1,03	
	3	7,59±0,15	<0,39	
	4	7,76±0,12	<1,52	
	5	4,23±0,16	<2,17	
VI	1	3,64±0,15		
	2	3,88±0,13		
	3	7,62±0,16		
	4	7,88±0,14		
	5	4,14±0,17		

Notă: Loturile de cobai sunt adecvate celor din Tabelul 5 și diferențiate în text.

Analizând datele Tabelului 6 putem afirma că deosebirea lor la animalele din loturile experimentale față de cele din loturile martor este mare. Comparativ numai cu primul martor în loturile I–IV s-a constatat sporirea cantității de bifido- și lactobacterii (respectiv, cu 47,80 și 42,78; cu 58,51 și 69,84; cu 51,09 și 71,13; cu 75,27 și 74,48%). Asemenea tendință a fost evidențiată și în comparație cu al doilea martor. Mărirea numărului aceluiași grupe de microorganisme a avut loc, respectiv, cu: 43,08 și 41,32; 53,45 și 68,11; 46,27 și 69,38;



69,68 și 72,70% paralel cu diminuarea concomitentă a valorii numerice a escherichiilor, proteilor și cocilor, iar în loturile V și VI invers..

### Încheiere

În baza rezultatelor reflectate în tabelele 3-6 se poate conchide că remediile testate au demonstrat o influență benefică asupra procesului de reconstituire și menținere la nivel optimal a bacteriocenozei intestinale.

În mod experimental, în condiții *in vitro* și *in vivo*, în baza rezultatelor reflectate în tabelele 1-6, mai ales a indicilor cantitativi ai microflorei conținutului intestinal al animalelor de laborator și de model care au primit remediile medicamentoase CABILAC și ACLOFEM, se poate conchide că s-a confirmat posibilitatea recomandării lor în scopul constituirii, reconstituirii și menținerii bacteriocenozei intestinale la nivel optim în funcție de vârsta respectivă. Însă, deoarece aceste preparate au influențat benefic și asupra macroorganismului, contribuind la fortificarea sănătății lui, demonstrând influență sanogenă, ele pot fi considerate ca preparate sanobiotice.

### Bibliografie:

1. AGARWAL, R., SHARMA, N., CHAUDHRY, R. et al. Effects of oral Lactobacillus GG on enteric microflora in low-birth-weight neonates. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2003, no.36(3), p.397-402.
2. AHMED, M., PRASAD, J., GILL, H. et al. Impact of consumption of different levels of Bifidobacterium lactis HN019 on the intestinal microflora of elderly human subjects. In: *J. Nutr. Health Aging.*, 2007, no.11(1), p.26-31.
3. ALLEN, S.J., OKOKO, B., MARTINEZ, E. et al. Probiotics for treating infections diarrhea. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004. no.(2) CD 003048.
4. BAKKER-ZIERIKZEE, A.M., ALLES, M.S., KNOL, J. et al. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable Bifidobacterium animalis on the intestinal microflora during the first 4 months of life. In: *Br. J. Nutr.*, 2005, no.94(5), p.783-790.
5. BALCAZAR, J.L., VENDRELL, D., de BLAS, I. et al. „In vitro” competitive adhesion and production of antagonistic compounds by lactic acid bacteria against fish pathogens. In: *Vet. Microbiol.*, 2007, no.122(3-4), p.373-380.
6. BOTIC, T., KLINGBERG, T.D., WEINGARTL, H., CENCIC, A. A novel eukaryotic cell culture model to study antiviral activity of potential probiotic bacteria. In: *Int. J. Food Microbiol.*, 2007, no.115(2) p.227-234.
7. CHERMESH, I., ELIAKIM, R. Probiotics and the gastrointestinal tract: Where are we in 2005? In: *World J. Gastroenterol.*, 2006, no.12(6), p.853-857.
8. CHIFALO, V., LIOTTA, L., CHIFALO, B. Effects of the administration of lactobacilli on body growth and on the metabolic profile in growing Maltese goat kids. In: *Reprod. Nutr. Dev.*, 2004, no.44(5), p.449-457.
9. DUCLE, H., HONG, H.A., BARBOSA, T.M. et al. Characterization of Bacillus probiotics available for human use. In: *Appl. Environ. Microbiol.*, 2004, no.70(4), p.2161-2171.
10. EGERVARN, M., DANIELSEN, M., ROOS, S. et al. Antibiotic susceptibility profiles of Lactobacillus reuteri and Lactobacillus fermentum. In: *J. Food Prot.*, 2007, no.70(2), p.412-418.
11. FLOCH, M.H., MADSEN, K.K., JENKINS, D.J. et al. Recommendations for probiotic use. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, no.40(3), p.275-278.
12. FURRIE, E. A molecular revolution in the study of intestinal microflora. In: *Gut.*, 2006, no.55(2), p.141.
13. GUARNER, F. Enteric flora in health and disease. In: *Digestion.*, 2006, no.73, p.5-12.
14. GUEIMONDE, M., SAKATA, S., KALLIOMAKI, M. et al. Effect of maternal consumption of lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2006, no.42(2), p.166-170.
15. HAMMERMAN, C., BIN-NUN, A., KAPLAN, M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. In: *BMJ*, 2006, no.333(7576), p.1006-1008.
16. HOPKINS, M.J., MACFARLANE, G.T., FURRIE, E. et al. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses. In: *FEMS Microbiol. Ecol.*, 2005, no.54(1), p.77-85.
17. KIM, P.I., JUNG, M.Y., CHANG, Y.H. et al. Probiotic properties of Lactobacillus and Bifidobacterium strains isolated from porcine gastrointestinal tract. In: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2007, no.74(5), p.1103-1111.
18. LIM, H.J., KIM, S.Y., LEE, W.K. Isolation of cholesterol-lowering lactic acid bacteria from human intestine for probiotic use. In: *J. Vet. Sci.*, 2004, no.5(4), p.391-395.
19. MAGNE, F., SUAU, A., POCHART, P., DESJEUX, J.F. Fecal microbial community in preterm infants. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, no.41(4), p.386-392.
20. MARUO, T., SAKAMOTO, M., TODA, T., BENNO Y. Monitoring the cell number of Lactococcus lactis subsp. cremoris FC in human feces by real-time PCR with strain-specific primers designed using the RAPD technique. In: *Int. J. Food Microbiol.*, 2006, no.110(1), p.69-76.

21. MASCO, L., CROCKAERT, C., VAN HOORDE, K. et al. In vitro assessment of the gastrointestinal transit tolerance of taxonomic reference strains from human origin and probiotic product isolates of Bifidobacterium. In: *J. Dairy Sci.*, 2007, no.90(848), p.3572-3578.
22. OLIVARES, M., DIAZ-ROPERO, M.P., MARTIN, R. et al. Antimicrobial potential of four Lactobacillus strains isolated from breast milk. In: *J. Appl. Microbiol.*, 2006, no.101(1), p.72-79.
23. PINEIRO, M., STANTON, C. Probiotic bacteria: legislative framework-- requirements to evidence basis. In: *J. Nutr.*, 2007, no.137(3 Suppl. 2), p.850S-853S.
24. QUIGLEY, E.M., QUERA, R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. In: *Gastroenterology*, 2006, no.130(2 Suppl. 1), p.S78-90.
25. RAZ, I., GOLLOP, N., POLAK-CHARCON, S., SCHWARTZ, B. Isolation and characterisation of new putative probiotic bacteria from human colonic flora. In: *Br. J. Nutr.*, 2007, no.97(4), p.725-734.
26. RINNE, M., KALLIOMAKI, M., ARVILOMMI, H. et al. Effect of probiotics and breastfeeding on the bifidobacterium and lactobacillus/enterococcus microbiota and humoral immune responses. In: *J. Pediatr.*, 2005, no.147(2), p.186-191.
27. ROLFE, R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. In: *J. Nutr.*, 2000, no.130(2S Suppl.), p.396S-402S.
28. SANDERS, M.E. Summary of probiotic activities of Bifidobacterium lactis HN019. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, no.40(9), p.776-783.
29. SANTOSA, S., FARNWORTH, E., JONES, P.J. Probiotics and their potential health claims. In: *Nutr. Rev.*, 2006, no.64(6), p.265-274.
30. TIMOȘCO, M. *Stresul și flora microbială intestinală*. Chișinău, 2005. 172 p.
31. TIMOȘCO, M., FLOREA, N. ș.a. Starea de dismicrobism intestinal – factor amenințător în sănătate. În: *Sănătate Publică și Management în Medicină*, 2012, nr.5(44), p.141-144.
32. VELCIU, A. *Dinamica constituirii bacteriocenozei tractului gastrointestinal la copii în perioada postnatală timpurie și menținerea ei la nivel sanogen*: Autoreferat al tezei de dr. în biol. Chișinău, 2010. 29 p.
33. VELCIU, V., TIMOȘCO, M., SRUTINSCHI, T. Presingul microorganismelor din unele genuri condiționat patogene asupra macroorganismului în dependență de influența factorului alimentar. În: *Buletin de perinatologie*, 2014, nr.4(58), p.35-38.

Prezentat la 30.09.2015