

## Probioticele ca posibilă soluție împotriva rezistenței antimicrobiene în medicina veterinară

### Probiotics as a possible solution against antimicrobial resistance in veterinary medicine

Folescu M, Dumitrescu E, Muselin F, Doma AO, Cocoș ID, Ardelean LM, Cristina RT

FMV Timișoara

\*Corresponding author: [mikefolescu@gmail.com](mailto:mikefolescu@gmail.com)

**Cuvinte cheie:** probiotice, rezistență la antimicrobiene (AMR), microbiota intestinală, animale de fermă, animale de companie, imunitate, One Health, disbioză, tulpini bacteriene benefice.

**Key words:** probiotics, antimicrobial resistance (AMR), gut microbiota, farm animals, pets, immunity, One Health, dysbiosis, beneficial bacterial strains.

#### Rezumat

Rezistența la antimicrobiene (AMR) reprezintă una dintre cele mai presante provocări globale pentru medicina veterinară, sănătatea publică și securitatea alimentară. Utilizarea extensivă și uneori necontrolată a antibioticelor în animale contribuie la selecția și diseminarea bacteriilor rezistente în ferme, în mediul înconjurător și de-a lungul lanțului alimentar. În acest context, probioticele au dobândit o atenție crescândă ca alternativă sustenabilă și sigură la antimicrobienele convenționale. Acest review analizează în mod integrativ mecanismele prin care probioticele pot reduce necesitatea utilizării antibioticelor și pot limita apariția AMR, incluzând competiția pentru nutrienți și receptori, producția de bacteriocine și acizi organici, modularea răspunsului imun, consolidarea barierei intestinale și reglarea comunităților microbiene. Sunt evaluate dovezile provenite din studii in vitro, in vivo și trialuri clinice veterinare, aplicabile la rumegătoare, suine, păsări și animale de companie. De asemenea, sunt discutate provocările asociate utilizării probioticelor, precum variabilitatea tulpinilor, stabilitatea în produsele comerciale, dozele eficiente, riscurile de transfer genetic și limitările reglementare. Analiza evidențiază faptul că probioticele reprezintă o componentă promițătoare într-o strategie multifactorială de reducere a rezistenței antimicrobiene, dar nu o soluție singulară. În final, sunt identificate direcțiile prioritare de cercetare pentru optimizarea aplicării probioticelor în medicina veterinară modernă.

#### Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) is one of the most pressing global challenges for veterinary medicine, public health and food security. The extensive and sometimes uncontrolled use of antibiotics in animals contributes to the selection and dissemination of resistant bacteria on farms, in the environment and along the food chain. In this context, probiotics have gained increasing attention as a sustainable and safe alternative to conventional antimicrobials. This review analyzes in an integrative manner the mechanisms by which probiotics can reduce the need for antibiotic use and limit the emergence of AMR, including competition for nutrients and receptors, production of bacteriocins and organic acids, modulation of the immune response, strengthening the intestinal barrier and regulation of microbial communities. Evidence from in vitro, in vivo and veterinary clinical trials, applicable to ruminants, swine, poultry and companion animals, is evaluated. Challenges associated with the use of probiotics, such as strain variability, stability in commercial products, effective doses, risks of gene transfer and regulatory limitations, are also discussed. The analysis highlights that probiotics represent a promising component in a multifactorial strategy to reduce antimicrobial resistance, but not a single solution. Finally, priority research directions are identified to optimize the application of probiotics in modern veterinary medicine.

#### Introducere

Rezistența la antimicrobiene (AMR) reprezintă una dintre cele mai grave amenințări contemporane la adresa sănătății globale, cu implicații majore asupra medicinei

veterinare, sănătății publice și securității alimentare. Organizațiile internaționale, precum Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor (WOAH) și Organizația

pentru Alimentație și Agricultură (FAO), recunosc AMR ca o problemă complexă, determinată de interacțiunea dintre oameni, animale și mediu, necesitând abordări integrate și sustenabile (49)

În medicina veterinară, utilizarea antimicrobienele este esențială pentru prevenirea și tratarea bolilor infecțioase, însă administrarea excesivă, inadecvată sau profilactică a acestora a contribuit semnificativ la selecția și diseminarea bacteriilor rezistente. În special în sistemele intensive de creștere a animalelor, antibioticele au fost utilizate nu doar în scop terapeutic, ci și pentru prevenție sau, istoric, ca promotori de creștere. Aceste practici au favorizat apariția și persistența tulpinilor bacteriene multirezistente, care pot fi transmise între animale, de la animale la om și în mediul înconjurător prin intermediul lanțului alimentar, al apei și al solului (38).

Patogeni de importanță veterinară și zoonotică, precum *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Enterococcus spp.* și *Staphylococcus aureus*, prezintă rate crescute de rezistență la multiple clase de antimicrobiene, limitând opțiunile terapeutice și crescând riscul de eșec al tratamentelor (17).

Conceptul One Health subliniază interdependența dintre sănătatea animalelor, sănătatea umană și mediul înconjurător, evidențiind faptul că rezistența antimicrobiană nu poate fi abordată eficient prin intervenții izolate (14).

Din această perspectivă, reducerea utilizării antibioticelor în medicina veterinară a devenit o prioritate globală, stimulând cercetarea și implementarea unor alternative non-antibiotice sigure și eficiente.

Printre aceste alternative, probioticele au atras un interes considerabil datorită potențialului lor de a susține sănătatea animalelor fără a exercita presiune selectivă directă asupra bacteriilor patogene.

Probioticele sunt definite ca microorganisme vii care, atunci când sunt

administrate în cantități adecvate, conferă un beneficiu pentru sănătatea gazdei (19).

În medicina veterinară, acestea sunt utilizate pentru menținerea sau restabilirea echilibrului microbiotei intestinale, îmbunătățirea digestiei, modularea răspunsului imun și reducerea incidenței infecțiilor, în special la nivel gastrointestinal (37)

Cele mai utilizate tulpini probiotice aparțin genurilor *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Bacillus* și *Saccharomyces*, fiind adaptate diferitelor specii animale și sisteme de producție (16).



Figure 1. Saccharomyces – imagine microscopică  
Sursa: <https://ar.inspiredpencil.com/pictures-2023/saccharomyces-microscope>

Interesul pentru probiotice în contextul AMR derivă din capacitatea acestora de a acționa prin mecanisme multiple, distincte de cele ale antibioticelor convenționale. Probioticele pot inhiba dezvoltarea bacteriilor patogene prin competiție pentru nutrienți și situsuri de adeziune, producerea de bacteriocine și acizi organici, inhibarea formării biofilmului și interferența cu mecanismele de comunicare bacteriană (35).

În plus, acestea pot modula răspunsul imun al gazdei și pot consolida bariera intestinală, reducând susceptibilitatea animalelor la infecții și, implicit, necesitatea utilizării antimicrobienele (32).

Un aspect deosebit de relevant în contextul rezistenței antimicrobiene îl reprezintă influența probioticelor asupra microbiotei intestinale ca rezervor de gene de rezistență. Prin stabilizarea comunităților

microbiene și limitarea proliferării bacteriilor oportuniste, probioticele pot contribui indirect la reducerea transferului orizontal al genelor de rezistență antimicrobiană (47).

Totuși, acest domeniu rămâne complex, deoarece anumite tulpini probiotice pot purta ele însele gene de rezistență, subliniind importanța selecției riguroase și a evaluării siguranței acestora (20).

## 2. Rezistența la antimicrobiene în medicina veterinară

Rezistența la antimicrobiene (AMR) în medicina veterinară reprezintă o problemă majoră de sănătate animală și publică, fiind strâns legată de utilizarea antimicrobienei în creșterea animalelor de fermă și în practica clinică veterinară.

Antibioticele sunt indispensabile pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, însă utilizarea lor excesivă, necorespunzătoare sau profilactică a condus la selecția și răspândirea bacteriilor rezistente, cu impact direct asupra eficacității terapiei disponibile (38).

În sectorul zootehnic, antimicrobienele au fost utilizate nu doar pentru tratament, ci și pentru prevenirea bolilor și, istoric, ca promotori de creștere.

Deși utilizarea promotorilor de creștere a fost interzisă în Uniunea Europeană, aceasta rămâne o practică întâlnită în anumite regiuni ale lumii, contribuind la presiunea selectivă exercitată asupra microbiotei animale (46).

Această presiune favorizează apariția bacteriilor multirezistente, care pot persista în populațiile animale și pot fi transferate către oameni prin contact direct, produse alimentare sau mediu.

### 2.1. Principalele bacterii rezistente asociate animalelor

Numeroase bacterii de importanță veterinară și zoonotică au dezvoltat rezistență la una sau mai multe clase de antimicrobiene.

*Escherichia coli* este adesea utilizată ca bacterie indicator pentru monitorizarea AMR,

fiind frecvent izolată atât de la animale sănătoase, cât și de la animale bolnave.

Tulpinile de *E. coli* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL) reprezintă o preocupare majoră în femele de suine și păsări (18).

*Salmonella spp.* și *Campylobacter spp.*, agenți etiologici importanți ai toxiiinfecțiilor alimentare la om, prezintă rate crescute de rezistență la fluorochinolone, macrolide și tetraciline, antibiotice utilizate frecvent în medicina veterinară.

De asemenea, *Enterococcus spp.* și *Staphylococcus aureus*, inclusiv tulpinile metilino-rezistente (MRSA), sunt raportate tot mai des la animale de fermă și animale de companie, subliniind riscul de transmitere interspecifică a rezistenței (24).



Figura 2. Salmonella – rendiție 3D

Sursa: <https://www.biomerieux.com/corp/en/education/resource-hub/food-safety-quality/scientific-library/salmonella.html>

### 2.2. Mecanismele dezvoltării și diseminării rezistenței antimicrobiene

Bacteriile pot dezvolta rezistență antimicrobiană prin mutații genetice sau prin dobândirea de gene de rezistență prin transfer orizontal (conjugare, transformare sau transducție).

Microbiota intestinală a animalelor joacă un rol esențial în acest proces, acționând ca un rezervor de gene de rezistență, cunoscut sub denumirea de „rezistom” (47).

Administrarea repetată de antibiotice poate perturba echilibrul microbiotei intestinale, favorizând proliferarea bacteriilor oportuniste și facilitând schimbul de material

genetic între microorganisme. Acest fenomen este amplificat în condiții de densitate mare a animalelor și igienă deficitară, frecvente în sistemele intensive de producție (5).

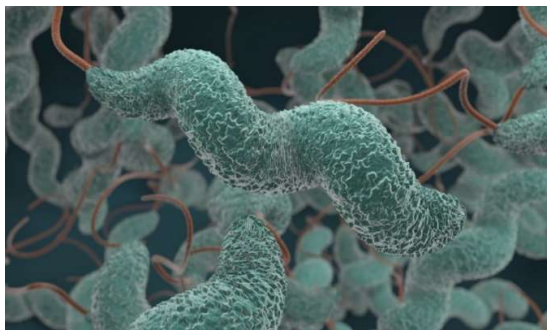


Figura 3. Campylobacter – rendiție 3D  
Sursa: <https://www.biomerieux.com/corp/en/education/resource-hub/food-safety-quality/scientific-library/campylobacter.html>

### 2.3. Impactul rezistenței antimicrobiene asupra sănătății animale și publice

AMR are consecințe directe asupra sănătății animalelor, manifestate prin

creșterea incidenței infecțiilor greu tratabile, prelungirea duratei bolii, creșterea mortalității și a costurilor de producție.

În plus, eșecul tratamentelor antimicrobiene poate conduce la utilizarea unor antibiotice de importanță critică pentru medicina umană, amplificând riscul de selecție a rezistenței (2)

Din perspectiva sănătății publice, animalele și produsele de origine animală pot acționa ca surse de bacterii rezistente sau de gene de rezistență, contribuind la răspândirea globală a AMR.

Această interconectare subliniază importanța abordării One Health, care recunoaște faptul că strategiile de combatere a rezistenței antimicrobiene trebuie să fie coordonate între sectoarele veterinar, uman și de mediu (13).

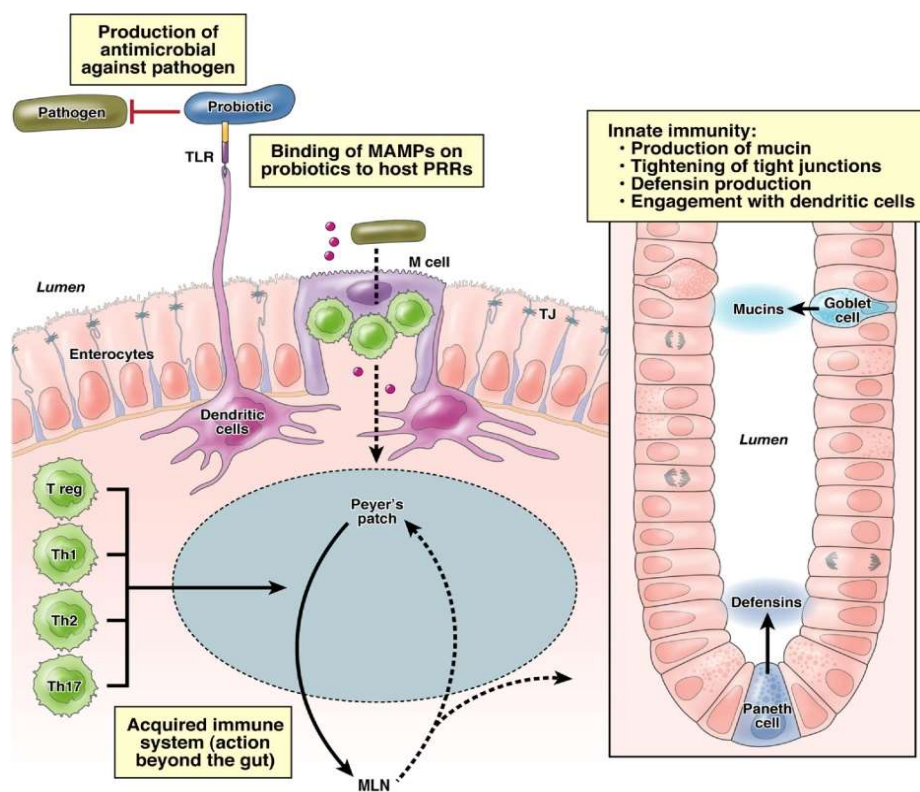


Figura 4. Mecanismele de acțiune a probioticelor la nivelul intestinului  
Sursa: Probiotics in Perspective, Shanahan, Fergus Gastroenterology, 139(6): 1808-12.

## 2.4. Strategii actuale de reducere a utilizării antimicrobiene în medicina veterinară

Pentru a limita dezvoltarea și diseminarea AMR, au fost implementate diverse strategii la nivel global și regional, incluzând utilizarea prudentă a antibioticelor, îmbunătățirea biosecurității, vaccinarea și monitorizarea consumului de antimicrobiene. Cu toate acestea, eficacitatea acestor măsuri este adesea limitată de factori economici, logistici și de conformare (4).

În acest context, interesul pentru alternative non-antibiotice, precum probioticele, a crescut semnificativ.

Acestea sunt considerate instrumente promițătoare pentru prevenirea infecțiilor și reducerea dependenței de antimicrobiene,

fără a contribui direct la presiunea selectivă asupra bacteriilor patogene (48).

Probioticele pot contribui la combaterea rezistenței antimicrobiene prin mecanisme indirecte, cum ar fi stabilizarea microbiotei intestinale, inhibarea colonizării patogenilor și reducerea incidenței bolilor infecțioase.

Prin scăderea necesității tratamentelor antimicrobiene, acestea pot juca un rol important în strategiile integrate de management al sănătății animale (42).

Totuși, utilizarea probioticelor trebuie evaluată critic, deoarece anumite tulpini pot purta gene de rezistență antimicrobiană.

Prin urmare, selecția riguroasă și evaluarea siguranței acestora sunt esențiale pentru a evita efectele nedorite și pentru a maximiza beneficiile în lupta împotriva AMR.

**Tabelul 1.**  
Mecanismele probioticelor implicate în reducerea rezistenței antimicrobiene și dovezi experimentale

Mecanism	Descriere	Relevanță pentru AMR	Tip de dovezi	Referințe-cheie
Competiție pentru nutrienți și receptori	Colonizarea nișelor intestinale de către probiotice	Limitarea expansiunii bacteriilor rezistente	<i>In vitro, in vivo</i>	Lebeer et al., 2008
Producerea de bacteriocine	Inhibarea specifică a patogenilor	Alternativă non-antibiotică	<i>In vitro</i>	Cotter et al., 2013
Reducerea pH-ului intestinal	Producere de acizi organici	Inhibarea <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>In vivo</i>	Plaza-Diaz et al., 2019
Inhibarea biofilmului	Interferență cu adeziunea bacteriană	Crește susceptibilitatea patogenilor	<i>In vitro</i>	Sharma et al., 2020
Modularea imunității gazdei	Activarea macrofagelor și limfocitelor	Reducerea frecvenței infecțiilor	<i>In vivo</i>	Kogut, 2019
Stabilizarea microbiotei	Menținerea diversității microbiene	Limitarea transferului genelor AMR	Metagenomic	van Schaik, 2015

## 3. Probioticele: caracteristici generale și criterii de selecție

Probioticele sunt definite ca microorganisme vii care, administrate în cantități adecvate, conferă un beneficiu pentru sănătatea gazdei. Această definiție, propusă inițial de FAO și OMS, este acceptată pe scară largă și aplicabilă atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară. În context veterinar, probioticele sunt utilizate pentru susținerea sănătății intestinale, îmbunătățirea performanțelor productive, modularea sistemului imunitar și

reducerea incidenței bolilor infecțioase, în special a celor enterice (26,44).

### 3.1. Specii și tulpini probiotice utilizate în medicina veterinară

Eficacitatea probioticelor este dependentă de specie și, mai ales, de tulpină, deoarece proprietățile funcționale nu pot fi generalizate la nivel de gen sau specie. În medicina veterinară, cele mai frecvent utilizate probiotice aparțin genurilor *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Bacillus* și *Saccharomyces*.

Aceste microorganisme sunt utilizate atât la animalele de fermă (rumegătoare, suine, păsări), cât și la animalele de companie, fiind adaptate particularităților fiziologice și microbiologice ale fiecărei specii <sup>(15)</sup>. Speciile de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium* sunt asociate în principal cu efecte benefice asupra microbiotei intestinale și imunității mucoaselor, în timp ce *Bacillus* spp., datorită

capacității de formare a sporilor, prezintă o stabilitate crescută în condiții de procesare industrială și depozitare. *Saccharomyces boulardii* este utilizată frecvent pentru prevenirea și managementul tulburărilor gastrointestinale asociate administrării de antibiotice <sup>(39)</sup>.

**Tabelul 2.**

Tulpini probiotice utilizate în medicina veterinară, efecte biologice și dovezi științifice relevante

Gen / specie probiotică	Specii animale	Efecte principale observate	Impact asupra utilizării antibioticelor / AMR	Referințe-cheie
<i>Lactobacillus</i> spp.	Suine, păsări, câini, pisici	Competitivitate cu patogenii, scăderea pH-ului intestinal, stimularea IgA	Reducerea incidenței diareei post-înțarcare; scăderea necesității tratamentelor antimicrobiene	FAO/WHO (2002); Dowarah et al., 2017
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Suine, câini	Stabilizarea microbiotei, efect antiinflamator	Reducerea disbiozei asociate antibioticelor	Markowiak & Śliżewska, 2017
<i>Enterococcus faecium</i>	Păsări, suine	Producere de bacteriocine, inhibare <i>Salmonella</i> și <i>E. coli</i>	Scăderea colonizării patogenilor rezistenți	Franz et al., 2011
<i>Bacillus subtilis</i> / <i>B. licheniformis</i>	Păsări, suine	Sporulare, stabilitate crescută, stimularea digestiei	Reducerea mortalității și a utilizării profilactice a antibioticelor	Cutting, 2011
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Câini, suine	Protecția mucoasei intestinale, neutralizarea toxinelor	Prevenirea recurenței infecțiilor post-antibiotic	McFarland, 2010

### 3.2. Criterii de selecție a tulpinilor probiotice

Selecția unei tulpini probiotice adecvate pentru utilizare veterinară trebuie să se bazeze pe criterii stricte de siguranță, eficacitate și stabilitate.

Un criteriu esențial este siguranța microbiologică, incluzând absența potențialului patogen, a factorilor de virulență și a genelor de rezistență antimicrobiană transferabile.

În contextul AMR, acest aspect este deosebit de important, deoarece unele tulpini pot acționa ca rezervoare de gene de rezistență, ceea ce contravine scopului utilizării probioticelor <sup>(21,27)</sup>

De asemenea, tulpinile probiotice trebuie să fie capabile să supraviețuiască tranzitului prin tractul gastrointestinal, să adere la mucoasa intestinală și să exercite efecte funcționale demonstrabile. Eficacitatea acestora trebuie susținută de studii *in vitro* și

*in vivo*, ideal prin trialuri controlate specifice speciei animale țintă <sup>(36)</sup>.

În contextul luptei împotriva rezistenței antimicrobiene, selecția riguroasă a probioticelor devine esențială. Doar tulpinile bine caracterizate, sigure și susținute de dovezi științifice pot contribui real la reducerea utilizării antibioticelor și la limitarea diseminării AMR.

Astfel, probioticele trebuie privite nu ca soluții universale, ci ca instrumente complementare într-o strategie integrată de management al sănătății animale, în concordanță cu principiile One Health <sup>(10)</sup>.

### 3.3. Diferențe între probioticele utilizate la animalele de fermă și cele de companie

Utilizarea probioticelor diferă semnificativ între animalele de fermă și animalele de companie, atât în ceea ce privește obiectivele, cât și selecția tulpinilor.

În producția animală, probioticele sunt utilizate în principal pentru prevenție, creșterea performanțelor productive și reducerea utilizării antibioticelor la nivel de grup. În acest context, sunt preferate tulpini robuste, stabile și ușor de administrat în furaje sau apă <sup>(28)</sup>

În cazul animalelor de companie, utilizarea probioticelor este mai frecvent asociată cu managementul clinic al disbiozei, enteritelor cronice sau efectelor adverse ale terapiei antibiotice. Aici, accentul este pus pe siguranță, tolerabilitate și adaptarea la microbiota specifică speciei <sup>(6)</sup>.

Probioticele veterinare sunt disponibile sub diverse forme de administrare, incluzând pulberi, granule, capsule, paste orale sau furaje funcționale. Doza eficientă variază în funcție de tulpină, specie animală și scopul utilizării, iar lipsa unei standardizări clare reprezintă una dintre limitările majore ale aplicării acestora în practică.

Stabilitatea produsului pe durata depozitării și menținerea viabilității microorganismelor până la momentul administrării sunt factori critici care influențează eficacitatea probioticelor. În acest sens, tulpinile sporulate (*Bacillus spp.*) sau utilizarea tehnologiilor de microîncapsulare pot oferi avantaje semnificative <sup>(7)</sup>.

#### **4. Mecanismele prin care probioticele pot reduce rezistența antimicrobiană**

Probioticele nu acționează ca agenți antimicrobieni clasici, însă pot contribui semnificativ la reducerea rezistenței antimicrobiene printr-o serie de mecanisme directe și indirecte. Aceste mecanisme vizează atât bacteriile patogene, cât și gazda și microbiota comensală, rezultând într-o reducere a incidenței infecțiilor și, implicit, a necesității utilizării antibioticelor în medicina veterinară.

##### **4.1. Competiția pentru nutrienți și situsuri de adeziune**

Unul dintre cele mai importante mecanisme prin care probioticele limitează colonizarea bacteriilor patogene este competiția pentru nutrienți și pentru situsurile de adeziune de la nivelul mucoasei intestinale.

Tulpinile probiotice pot adera eficient la epiteliul intestinal, ocupând nișe ecologice care altfel ar putea fi exploatate de patogeni precum *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* sau *Clostridium perfringens* <sup>(21)</sup>

Prin reducerea capacității patogenilor de a se atașa și multiplica, probioticele pot preveni instalarea infecțiilor, în special în perioadele critice, precum înțărarea la purcei sau primele săptămâni de viață la puii de carne. Acest efect profilactic contribuie indirect la diminuarea utilizării antimicrobiene în producția animală <sup>(33)</sup>.

##### **4.2. Producerea de substanțe antimicrobiene**

Numeroase tulpini probiotice produc compuși antimicrobieni naturali, inclusiv acizi organici (acid lactic, acid acetic), peroxid de hidrogen și bacteriocine.

Bacteriocinele sunt peptide antimicrobiene cu spectru relativ îngust, care pot inhiba bacterii patogene înrudite filogenetic, fără a afecta semnificativ microbiota benefică <sup>(11)</sup>.

De exemplu, tulpini de *Lactobacillus* și *Enterococcus* pot produce bacteriocine eficiente împotriva *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.* și *Clostridium spp.*, în timp ce *Bacillus spp.* pot sintetiza lipopeptide cu activitate antibacteriană și antifungică.

Aceste mecanisme reduc presiunea selectivă asociată antibioticelor cu spectru larg și limitează apariția rezistenței <sup>(8)</sup>.

##### **4.3. Modificarea mediului intestinal**

Probioticele pot modifica condițiile fizico-chimice ale mediului intestinal, creând un habitat nefavorabil dezvoltării bacteriilor patogene.

Scăderea pH-ului intestinal, ca urmare a fermentației carbohidraților și producerii de acizi organici, inhibă creșterea bacteriilor patogene sensibile la aciditate (10).

În plus, probioticele pot influența disponibilitatea oxigenului și a nutrienților, favorizând bacteriile anaerobe benefice și reducând competitivitatea patogenilor oportuniști.

Aceste modificări contribuie la stabilizarea microbiotei și la prevenirea disbiozei induse de stres sau tratamente antimicrobiene (22).

#### 4.4. Modularea răspunsului imun al gazdei

Un mecanism esențial prin care probioticele contribuie la reducerea AMR este stimularea și reglarea răspunsului imun al gazdei.

Probioticele pot activa imunitatea înăscută prin stimularea macrofagelor, celulelor dendritice și a producției de citokine, precum și imunitatea adaptativă, prin creșterea nivelului de imunoglobuline, în special IgA secretorie la nivel intestinal (24)

Prin întărirea barierei intestinale și reducerea inflamației, probioticele pot limita translocarea bacteriilor patogene și a toxinelor bacteriene.

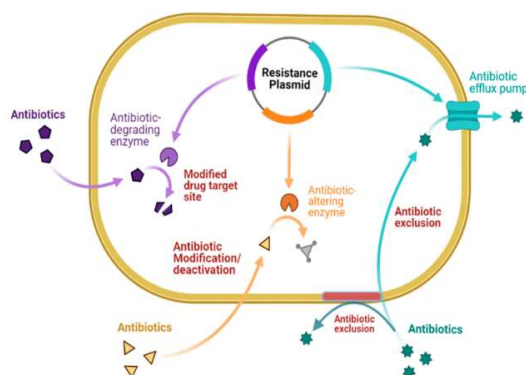
#### 4.5. Inhibarea transferului genelor de rezistență antimicrobiană

Microbiota intestinală reprezintă un rezervor important de gene de rezistență antimicrobiană, iar transferul orizontal al acestora între bacterii contribuie semnificativ la diseminarea AMR.

Prin stabilizarea comunităților microbiene și reducerea densității bacteriilor patogene, probioticele pot limita oportunitățile de transfer genetic (46).

Unele studii sugerează că probioticele pot reduce prevalența bacteriilor purtătoare de gene de rezistență și pot influența expresia acestora, deși mecanismele exacte nu sunt

pe deplin elucidate. Totuși, acest efect benefic este dependent de selecția atentă a tulpinilor, deoarece anumite probiotice pot purta ele însele gene de rezistență, subliniind importanța evaluării genomice (40,24).



**Figura 5.** Mecanismele de antibioretistența  
Sursa: <https://fity.club/lists/suggestions/mechanisms-of-antibiotic-resistance/>

#### 4.6. Reducerea utilizării antimicrobiene la nivel de populație

Prin combinarea mecanismelor descrise anterior, probioticele pot contribui la reducerea incidenței bolilor infecțioase la nivel de efectiv sau populație animală. Studiile realizate la păsări, suine și rumegătoare au demonstrat că suplimentarea cu probiotice poate reduce necesitatea tratamentelor antimicrobiene, îmbunătățind în același timp performanțele productive și starea generală de sănătate (28).

Această reducere a utilizării antibioticelor este esențială pentru limitarea presiunii selective care favorizează apariția rezistenței antimicrobiene, poziționând probioticele ca instrumente valoroase în strategiile integrate de control al AMR, alinate conceptului One Health.

### 5. Dovezi experimentale și studii clinice privind utilizarea probioticelor în medicina veterinară

În ultimii ani, utilizarea probioticelor în medicina veterinară a fost intens investigată ca strategie alternativă sau complementară la antibiotice.

Studiile experimentale și clinice realizate pe diverse specii animale oferă dovezi consistente privind eficacitatea acestora în prevenirea infecțiilor, îmbunătățirea sănătății intestinale și reducerea utilizării antimicrobiene, aspecte esențiale în contextul rezistenței antimicrobiene.

### 5.1. Studii experimentale la suine

Suinele reprezintă unul dintre cele mai studiate modele animale în cercetarea probioticelor, datorită incidenței ridicate a tulburărilor gastrointestinale și utilizării frecvente a antibioticelor, în special în perioada de înțarcare.

Mai multe studii in vivo au demonstrat că suplimentarea cu tulpini de *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum* și *Bacillus subtilis* reduce semnificativ incidența diareei post-înțarcare, îmbunătățește conversia furajelor și scade necesitatea tratamentelor antimicrobiene (22, 30).

De exemplu, un studiu controlat a arătat că purceii care au primit *Lactobacillus reuteri* au prezentat o reducere semnificativă a colonizării intestinale cu *Escherichia coli* enterotoxigenă, comparativ cu lotul martor

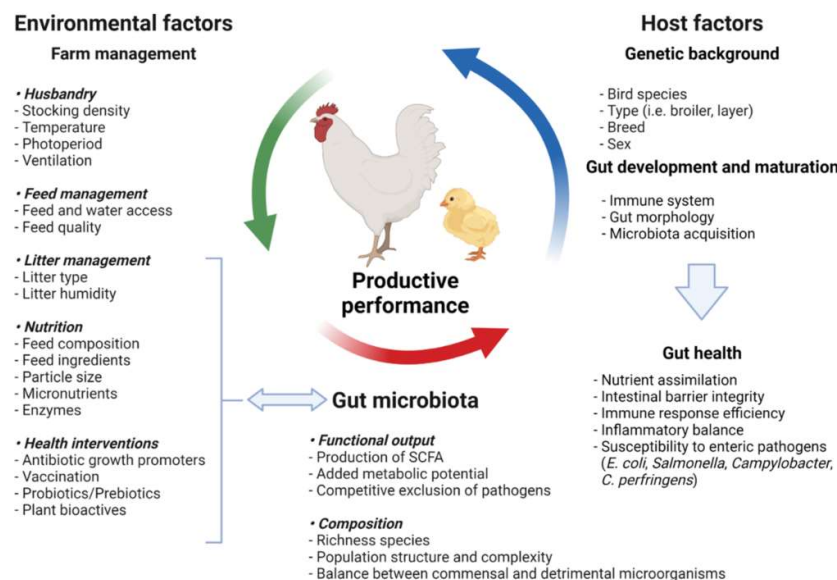
tratată cu antibiotice profilactice. Autorii au raportat, de asemenea, o îmbunătățire a integrității mucoasei intestinale și a răspunsului imun local (32).

### 5.2. Studii experimentale la păsări

În sectorul avicol, probioticele au fost evaluate extensiv ca alternative la antibioticele utilizate pentru controlul enteritei necrotice și al infecțiilor cu *Salmonella* și *Campylobacter*.

Studii realizate pe pui de carne au demonstrat că administrarea de *Bacillus licheniformis*, *Bacillus subtilis* și *Lactobacillus acidophilus* reduce semnificativ încărcătura bacteriană patogenă și severitatea leziunilor intestinale asociate enteritei necrotice (1).

Un studiu experimental a evidențiat că suplimentarea cu probiotice pe bază de *Bacillus spp.* a redus necesitatea tratamentelor antimicrobiene și a îmbunătățit parametrii de creștere, fără efecte adverse asupra sănătății păsărilor. De asemenea, s-a observat o scădere a colonizării intestinale cu *Salmonella enterica*, cu implicații directe asupra siguranței alimentare (29).



**Figura 6.** Factorii care afectează microbiomul la pasări

**Sursa:** Shehata, A.A.; Yalçın, S.; Latorre, J.D.; Basiouni, S.; Attia, Y.A.; Abd El-Wahab, A.; Visscher, C.; El-Seedi, H.R.; Huber, C.; Hafez, H.M.; et al. Probiotics, Prebiotics, and Phytochemical Substances for Optimizing Gut Health in Poultry. *Microorganisms* 2022, 10, 395.

**Sursa:** <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020395>

### 5.3. Studii experimentale la rumegătoare

La rumegătoare, probioticele sunt utilizate în principal pentru stabilizarea fermentației ruminale și prevenirea tulburărilor digestive, precum acidoza ruminală. Studiile efectuate la viței au demonstrat că suplimentarea cu *Enterococcus faecium* și *Lactobacillus spp.* reduce incidența diareei neonatale și necesitatea tratamentelor antimicrobiene în primele săptămâni de viață (44).

În cazul bovinelor adulte, administrarea de probiotice a fost asociată cu îmbunătățirea digestibilității și reducerea incidenței mastitei subclinice, contribuind indirect la reducerea utilizării antibioticelor în exploatațile de lapte (39).

### 5.4. Studii experimentale la pești și acvacultură

În acvacultură, utilizarea antibioticelor este strict reglementată, iar probioticele reprezintă o alternativă promițătoare pentru controlul bolilor infecțioase. Studiile realizate pe specii precum crap, tilapia și somon au demonstrat că tulpinile de *Bacillus spp.*,

*Lactobacillus spp.* și *Pediococcus spp.* pot îmbunătăți rata de supraviețuire, răspunsul imun și rezistența la infecții bacteriene.

De exemplu, suplimentarea furajelor cu probiotice a redus semnificativ mortalitatea cauzată de *Aeromonas hydrophila* și *Vibrio spp.*, diminuând necesitatea utilizării antibioticelor în fermele piscicole (25).

### 5.5. Studii experimentale la animalele de companie

La câini și pisici, studiile experimentale și clinice au evaluat eficacitatea probioticelor în managementul enteropatiilor acute și cronice. Administrarea de *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* și *Saccharomyces boulardii* a fost asociată cu reducerea duratei diareei, ameliorarea simptomelor clinice și restabilirea microbiotei intestinale după tratamente antibiotice (40).

Deși majoritatea studiilor la animalele de companie sunt realizate pe loturi relativ mici, rezultatele susțin utilizarea probioticelor ca terapie adjuvantă, cu potențial de reducere a utilizării repetate a antimicrobienei.

**Tabelul 3.**

Studii reprezentative privind utilizarea probioticelor în medicina veterinară

Specia animală	Tulpini probiotice	Tipul studiului	Rezultate principale	Referință
Suine	<i>L. reuteri</i> , <i>L. plantarum</i>	In vivo	Reducerea diareei, scăderea utilizării antibioticelor	Konstantinov et al., 2008
Suine	<i>B. subtilis</i>	Clinic	Îmbunătățirea conversiei furajelor	Dowarah et al., 2017
Păsări	<i>Bacillus spp.</i>	In vivo	Reducerea enteritei necrotice	Kogut, 2019
Păsări	<i>Lactobacillus spp.</i>	In vivo	Scăderea colonizării cu <i>Salmonella</i>	Gadde et al., 2017
Bovine	<i>Enterococcus faecium</i>	Clinic	Reducerea diareei neonatale	Uyeno et al., 2015
Pești	<i>Bacillus spp.</i>	In vivo	Creșterea supraviețuirii	Hai, 2015
Câini	<i>Lactobacillus spp.</i>	Clinic	Reducerea duratei diareei	Bybee et al., 2011

Deși datele experimentale susțin potențialul probioticelor, variabilitatea mare între studii, lipsa standardizării și diferențele între tulpini limitează generalizarea rezultatelor. În plus, puține studii evaluează impactul direct asupra rezistomului intestinal sau asupra consumului total de antimicrobiene la nivel de fermă, subliniind

necesitatea unor cercetări longitudinale bine controlate.

## 6. Limitări, riscuri și provocări în utilizarea probioticelor în medicina veterinară

Deși probioticele sunt considerate alternative promițătoare la antimicrobiene în

medicina veterinară, utilizarea lor pe scară largă este însoțită de o serie de limitări, riscuri și provocări care trebuie atent evaluate. Abordarea critică a acestor aspecte este esențială pentru a evita supraestimarea beneficiilor și pentru a asigura implementarea sigură și eficientă a probioticelor în practica veterinară.

### 6.1. Variabilitatea efectelor și lipsa standardizării

Una dintre principalele limitări ale utilizării probioticelor este variabilitatea considerabilă a rezultatelor raportate în literatură.

Efectele probioticelor sunt dependente de specie, tulpină, doză, durata administrării și condițiile de mediu, ceea ce face dificilă extrapolarea rezultatelor între studii și formularea unor recomandări standardizate.

În plus, multe produse comerciale conțin amestecuri de tulpini insuficient caracterizate, iar concentrația microorganismelor vii poate varia semnificativ față de valorile declarate.

Lipsa unor ghiduri uniforme privind dozajul și durata administrării limitează aplicabilitatea clinică a probioticelor și poate conduce la rezultate inconsistente.

### 6.2. Siguranța microbiologică și riscul transferului genelor de rezistență

Un aspect critic în contextul rezistenței antimicrobiene îl reprezintă potențialul unor tulpini probiotice de a purta gene de rezistență antimicrobiană.

Deși majoritatea tulpinilor utilizate sunt considerate sigure, au fost raportate cazuri în care genele de rezistență, localizate pe plasmide sau alte elemente genetice mobile, pot fi transferate către bacterii patogene sau comensale din microbiotă <sup>(42)</sup>.

În special tulpinile din genul *Enterococcus* ridică preocupări legate de siguranță, datorită potențialului lor de a acționa ca rezervoare de gene de rezistență.

Aceste riscuri subliniază importanța caracterizării genomice riguroase a tulpinilor

probiotice înainte de utilizare, în conformitate cu principiile One Health.

### 6.3. Interacțiunea cu tratamentele antimicrobiene

Eficacitatea probioticelor poate fi afectată de administrarea concomitentă de antibiotice, care pot reduce viabilitatea tulpinilor probiotice sau pot modifica răspunsul microbiotei gazdei.

Deși unele probiotice, precum *Saccharomyces boulardii* sau tulpinile sporulate de *Bacillus spp.*, prezintă o rezistență mai mare la antibiotice, sincronizarea administrării rămâne un aspect critic în practica veterinară <sup>(9)</sup>.

În lipsa unor protocoale clare privind administrarea concomitentă sau secvențială a probioticelor și antibioticelor, beneficiile acestora pot fi diminuate sau chiar absente, ceea ce poate genera percepții eronate privind eficacitatea probioticelor.

### 6.4. Limitări metodologice ale studiilor existente

O altă provocare importantă este reprezentată de calitatea variabilă a studiilor disponibile. Multe studii sunt realizate pe loturi mici de animale, pe perioade scurte și fără evaluarea unor parametri relevanți, precum consumul total de antimicrobiene sau modificările rezistomului intestinal.

În plus, lipsa randomizării și a grupurilor martor adecvate limitează robustețea concluziilor. De asemenea, puține studii analizează efectele pe termen lung ale utilizării probioticelor, în special în condiții comerciale de producție, unde factorii de stres, nutriția și biosecuritatea pot influența semnificativ rezultatele.

### 6.5. Aspecte legislative, economice și de reglementare

Cadrul legislativ privind utilizarea probioticelor în medicina veterinară diferă semnificativ între regiuni.

În Uniunea Europeană, probioticele sunt încadrate în categoria aditivilor furajeri, iar aprobarea acestora necesită evaluarea siguranței și eficacității de către Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA).

În alte regiuni, reglementările sunt mai puțin stricte, ceea ce poate conduce la comercializarea unor produse insuficient evaluate.

Lipsa unei armonizări globale a reglementărilor îngreunează compararea produselor și implementarea unor strategii uniforme de reducere a utilizării antimicrobiene la nivel internațional.

Costurile asociate utilizării probioticelor, precum și lipsa de informare sau reticența utilizatorilor, pot limita adoptarea acestora în practica veterinară, în special în sistemele de producție cu marje economice reduse.

În plus, beneficiile probioticelor pot fi mai puțin evidente pe termen scurt comparativ cu antibioticele, ceea ce poate descuraja utilizarea acestora <sup>(3)</sup>

Pentru o implementare eficientă, probioticele trebuie integrate într-o strategie holistică de management al sănătății animale, care să includă biosecuritate, nutriție adecvată și bune practici de creștere.

## 7. Concluzii

Rezistența la antimicrobiene reprezintă o provocare complexă și persistentă pentru medicina veterinară, cu implicații majore asupra sănătății animalelor, sănătății publice și siguranței alimentare.

În acest context, identificarea și implementarea unor strategii sustenabile care să reducă dependența de antibiotice constituie o prioritate globală, aliniată conceptului One Health.

Dovezile sintetizate în prezentul articol susțin potențialul probioticelor ca instrumente complementare valoroase în strategiile integrate de management al sănătății animale.

Studiile experimentale și clinice realizate pe diverse specii animale indică faptul că probioticele pot contribui la prevenirea infecțiilor, la menținerea echilibrului microbiotei intestinale și la îmbunătățirea răspunsului imun al gazdei.

Prin reducerea incidenței bolilor infecțioase și a necesității utilizării antimicrobiene, probioticele pot juca un rol indirect, dar semnificativ, în limitarea presiunii selective care favorizează apariția și diseminarea rezistenței antimicrobiene.

Cu toate acestea, tranziția de la dovezi experimentale la implementarea pe scară largă necesită abordarea unor provocări importante.

Perspectivile viitoare în domeniu trebuie să se concentreze pe dezvoltarea și caracterizarea riguroasă a tulpinilor probiotice, utilizând metode moderne de secvențiere genomică și analiză funcțională, pentru a asigura siguranța microbiologică și absența genelor de rezistență antimicrobiană transferabile <sup>(46)</sup>.

Integrarea abordărilor multi-omice poate oferi informații valoroase privind interacțiunile dintre probiotice, microbiotă și gazdă, contribuind la optimizarea selecției tulpinilor și a formulărilor.

Un alt domeniu de interes major îl reprezintă proiectarea și implementarea unor studii longitudinale bine controlate, desfășurate în condiții comerciale reale, care să evalueze impactul probioticelor asupra consumului total de antimicrobiene, prevalenței genelor de rezistență și performanțelor productive pe termen lung.

Astfel de studii sunt esențiale pentru fundamentarea recomandărilor bazate pe dovezi și pentru convingerea factorilor de decizie și a practicienilor veterinari de beneficiile utilizării probioticelor.

De asemenea, armonizarea cadrului legislativ și elaborarea unor ghiduri clare privind utilizarea probioticelor în medicina veterinară ar putea facilita adoptarea acestora la scară largă.

Colaborarea interdisciplinară între cercetători, clinicieni veterinari, industria furajeră și autoritățile de reglementare este esențială pentru integrarea probioticelor într-o strategie holistică de reducere a utilizării antimicrobienelor.

În concluzie, probioticele nu reprezintă o soluție universală pentru combaterea rezistenței antimicrobiene, însă pot constitui o componentă importantă a unui ansamblu de măsuri preventive și terapeutice.

Utilizate judicios, pe baza unor dovezi științifice solide și integrate într-o abordare One Health, probioticele au potențialul de a contribui semnificativ la o medicină veterinară mai sustenabilă și mai responsabilă din punct de vedere al utilizării antimicrobienelor.

## Bibliografie

- Allen, H.K.; Trachsel, J.; Looft, T.; Casey, T.A. Finding alternatives to antibiotics. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2010, 159, 1–9.
- Anim. Health Res. Rev. 2014, 15, 42–49.
- Annu. Rev. Microbiol. 2015, 69, 165–181.
- Baquero, F.; Martínez, J.L.; Cantón, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2008, 19, 260–265.
- Bybee, S.N.; et al. Effect of probiotics on canine diarrhea. *J. Vet. Intern. Med.* 2011, 25, 133–140.
- Chlebicz, A.; Śliżewska, K. In vitro and in vivo effects of probiotics.
- Cotter, P.D.; Hill, C.; Ross, R.P. Bacteriocins: Developing innate immunity for food. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013, 11, 95–105.
- Cutting, S.M. Bacillus probiotics. *Food Microbiol.* 2011, 28, 214–220.
- de Lange, C.F.M.; Pluske, J.; Gong, J.; Nyachoti, C.M. Strategic use of feed additives.
- Derrien, M.; van Hylckama Vlieg, J.E.T. Fate, activity, and impact of probiotics.
- Destoumieux-Garzón, D.; et al. The One Health concept: 10 years old. *Front. Public Health* 2018, 6, 49.
- Dobson, A.; et al. Bacteriocin production: A probiotic trait? *Appl. Environ. Microbiol.* 2012, 78, 1–6.
- Dowarah, R.; Verma, A.K.; Agarwal, N. Probiotics in livestock sector. *J. Anim. Health Prod.* 2017, 5, 1–12.
- EFSA. European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance. *EFSA Journal* 2022, 20, e07209.
- FAO. The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016–2020. FAO, Rome, 2016.
- FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. FAO/WHO Working Group Report, 2002.
- Franz, C.M.A.P.; et al. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *Int. J. Food Microbiol.* 2011, 151, 125–140.
- Gadde, U.; et al. Alternatives to antibiotics in poultry production. *Poult. Sci.* 2017, 96, 379–390.
- Gaggia, F.; Mattarelli, P.; Biavati, B. Probiotics and prebiotics in animal feeding.
- Gresse, R.; et al. Gut microbiota dysbiosis in post-weaning piglets. *Anim. Microbiome* 2017, 1, 17.
- Guardabassi, L.; Schwarz, S.; Lloyd, D.H. Pet animals as reservoirs of resistant bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 54, 321–332.
- Gueimonde, M.; et al. Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Food Res. Int.* 2013, 50, 403–409.
- Hai, N.V. The use of probiotics in aquaculture. *J. Appl. Microbiol.* 2015, 119, 917–935.
- Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; et al. Expert consensus on probiotics definition.
- J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2018, 102, e132–e142.
- J. Anim. Sci. Technol.* 2019, 61, 129–140.
- J. Appl. Microbiol.* 2010, 108, 1–15.
- Kim, S.K.; Guevarra, R.B.; Kim, Y.T.; et al. Role of probiotics in improving gut health.
- Kogut, M.H. Microbiome modulation to enhance immune responses. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2019, 250, 32–40.
- Kogut, M.H. The effect of microbiome modulation on the immune system of poultry. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2019, 250, 32–40.
- Konstantinov, S.R.; et al. Post-natal development of the porcine microbiota. *ISME J.* 2008, 2, 415–427.
- Lebeer, S.; Vanderleyden, J.; De Keersmaecker, S.C.J. Genes and molecules

- of lactobacilli. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2008, 72, 728–764.
34. Lhermie, G.; et al. Quantifying antimicrobial use reduction strategies.
  35. Markowiak, P.; Śliżewska, K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* 2017, 9, 1021.
  36. Marshall, B.M.; Levy, S.B. Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011, 24, 718–733.
  37. McFarland, L.V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J. Gastroenterol.* 2010, 16, 2202–2222.
  38. *Microbes Environ.* 2015, 30, 126–132.
  39. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 11, 506–514.
  40. Plaza-Diaz, J.; et al. Mechanisms of action and clinical evidence of probiotics. *Adv. Nutr.* 2019, 10, S49–S66.
  41. *Prev. Vet. Med.* 2019, 171, 104746.
  42. Uyeno, Y.; Shigemori, S.; Shimosato, T. Effect of probiotics on rumen microbial ecosystem. *Microbes Environ.* 2015, 30, 126–132.
  43. Van Boeckel, T.P.; et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015, 112, 5649–5654.
  44. van Schaik, W. The human gut resistome. *Philos. Trans. R. Soc. B* 2015, 370, 20140087.
  45. Weese, J.S.; Martin, H. Assessment of commercial veterinary probiotics.
  46. WHO. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. World Health Organization, 2014.
  47. WHO. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th ed.; World Health Organization, 2019.
  48. <https://ar.inspiredpencil.com/pictures-2023/saccharomyces-microscope>
  49. <https://www.biomerieux.com/corp/en/education/resource-hub/food-safety-quality/scientific-library/salmonella.html>
  50. <https://www.biomerieux.com/corp/en/education/resource-hub/food-safety-quality/scientific-library/campylobacter.html>
  51. Probiotics in Perspective, Shanahan, Fergus *Gastroenterology*, Volume 139, Issue 6, 1808 – 1812
  52. <https://fity.club/lists/suggestions/mechanisms-of-antibiotic-resistance/>
  53. Shehata, A.A.; Yalçın, S.; Latorre, J.D.; Basiouni, S.; Attia, Y.A.; Abd El-Wahab, A.; Visscher, C.; El-Seedi, H.R.; Huber, C.; Hafez, H.M.; et al. Probiotics, Prebiotics, and Phytogetic Substances for Optimizing Gut Health in Poultry. *Microorganisms* 2022, 10, 395.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10020395>.