

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**Caracterizarea tulpinilor bacteriene implicate în infecțiile persistente și
importanța medicinei personalizate
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. POPA MIRCEA-IOAN

Student-doctorand:

PREDA MĂDĂLINA

Cuprins

Cuprins	2
Lista cu lucrările științifice publicate	7
Lista cu abrevieri și simboluri	20
Introducere	21
I. Partea generală	23
Infecțiile dificil de tratat	23
1.1. Microbiota umană	23
1.2. Etiologia infecțiilor dificil de tratat	26
1.2.1. Implicarea Staphylococcus spp. în infecțiile dificil de tratat	26
1.2.2. Implicarea Acinetobacter spp. în infecțiile dificil de tratat	31
1.2.3. Implicarea Pseudomonas spp. în infecțiile dificil de tratat	32
1.2.4. Implicarea microorganismelor din Ordinul Enterobacterales în infecțiile dificil de tratat	33
1.3. Caracteristici și mecanisme identificate la microorganisme izolate din infecțiile dificil de tratat	36
1.3.1. Virulența microorganismelor	36
1.3.2. Rezistența la antimicrobiene	42
2. Medicina personalizată și terapii alternative	48
2.1. Importanța medicinei personalizate	48
2.2. Terapii alternative	49
2.2.1. Nanoparticule	50
2.2.2. Autovaccin	54
II. Contribuții personale	57
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	57
4. Metodologia generală a cercetării	58
4.1. Introducere	58
4.2. Evaluarea fenotipică și genotipică a profilului de virulență al tulpinilor identificate în infecții și patologii dificil de tratat	58
4.2.1. Evaluarea capacității de dezvoltare a biofilmelor bacteriene	58
4.2.2. Testarea capacității de aderență la substrat celular uman	59
4.2.3. Evaluarea producerii factoriilor de virulență enzimatici solubili	61
4.2.4. Analiza moleculară a producerii factorilor de virulență de către tulpinile bacteriene cu fenotip deosebit	63
4.3. Evaluarea fenotipică a rezistenței la antimicrobiene	64
4.3.1. Evaluarea sensibilității la antimicrobiene prin realizarea antibiogramei difuzimetrice standardizate	64
4.3.2. Evaluarea biochimică a rezistenței la antimicrobiene pentru tulpinile de Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp. și Pseudomonas aeruginosa	66
4.3.3. Evaluarea imunocromatografică a rezistenței la antimicrobiene pentru tulpinile de Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp. și Pseudomonas aeruginosa	69
4.4. Analiza moleculară a rezistenței la antimicrobiene	71

4.4.1. Evaluarea prezenței genelor codificatoare pentru rezistența la antimicrobiene	71
4.4.2. Secvențierea produșilor de amplificare prin metoda Sanger	76
4.4.3. Secvențierea întregului genom	81
4.4.4. Analiza plasmidelor implicate în rezistența la antimicrobiene	81
Rezultate	91
5. Contribuții personale privind caracteristicile tulpinilor bacteriene din genul <i>Staphylococcus</i> spp. izolate din infecții și patologii dificil de tratat	91
5.1. Introducere	91
5.2. Materiale și metode	92
5.3. Rezultate	93
5.3.1. Caracterizarea fenotipică și genotipică a profilului de virulență	93
5.3.2. Caracterizarea sensibilității la antimicrobiene pentru tulpinile de <i>Staphylococcus</i> spp.	106
5.4. Discuție și concluzii	110
6. Contribuții personale privind caracteristicile tulpinilor bacteriene de <i>Acinetobacter</i> spp. izolate din infecțiile dificil de tratat	116
6.1. Introducere	116
6.2. Materiale și metode	117
6.3. Rezultate	117
6.3.1. Caracterizarea fenotipică a rezistenței la antimicrobiene a tulpinilor de <i>Acinetobacter</i> spp.	117
6.3.2. Caracteristici moleculare privind rezistența la antimicrobiene a tulpinilor de <i>A. baumannii</i>	120
6.3.3. Caracterizarea transformanților <i>Acinetobacter</i> spp.	120
6.4. Discuție și concluzii	122
7. Contribuții personale privind caracteristicile tulpinilor bacteriene din genul <i>Pseudomonas</i> spp. izolate din infecțiile dificil de tratat	124
7.1. Introducere	124
7.2. Materiale și metode	125
7.3. Rezultate	125
7.3.1. Caracterizarea fenotipică a profilului de virulență	125
7.3.2. Caracterizarea fenotipică și genotipică a rezistenței la antimicrobiene a tulpinilor de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	129
7.4. Discuție și concluzii	137
8. Contribuții personale privind caracteristicile tulpinilor bacteriene din ordinul Enterobacterales izolate din infecțiile dificil de tratat	140
8.1. Introducere	140
8.2. Materiale și metode	141
8.3. Rezultate	142
8.3.1. Caracterizarea fenotipică a profilului de virulență	142
8.3.2. Caracterizarea fenotipică și genotipică a rezistenței la antimicrobiene a tulpinilor bacteriene din ordinul Enterobacterales	146
8.4. Discuție și concluzii	172

9. Contribuții personale privind potențialul terapeutic al nanoparticulelor de argint în infecțiile dificil de tratat	174
9.1. Introducere	174
9.2. Materiale și metode	175
9.2.1. Obținerea nanoparticulelor	175
9.2.2. Tulpini bacteriene și condiții de cultivare	175
9.2.3. Evaluarea calitativă a efectului bactericid/bacteriostatic	175
9.2.4. Stabilirea Concentrației Minime Inhibitorii (CMI)	176
9.2.5. Evaluarea acțiunii nanoparticulelor asupra dezvoltării biofilmului	177
9.3. Rezultate	177
9.3.1. Evaluarea calitativă a efectului antibacterian	177
9.3.2. Concentrația minimă inhibitorie	179
9.3.3. Inhibarea producerii de biofilm	180
9.4. Discuție și concluzii	182
10. Contribuții personale privind potențialul terapeutic al vaccinului autolog bacterian în infecțiile dificil de tratat	183
10.1. Introducere	183
10.2. Pacienți și metode	183
10.3. Rezultate	184
10.4. Discuție și concluzii	191
11. Concluzii și contribuții personale	194
Concluzii	194
Contribuții personale	197
Bibliografie	199
Anexe	213
Anexa 1	213
Anexa 2	214
Anexa 3	224
Anexa 4	245

Introducere

Corpul uman este colonizat încă din viața intrauterină de microorganisme foarte variate—archaea, bacterii, fungi, virusuri și microeucariote – ce alcătuiesc microbiomul [1]. Prezența acestora este influențată de numeroși factori și au un important impact asupra organismului uman, precum imunomodulare, metabolizarea unor substanțe medicamentoase, a carbohidraților complecși sau a altor xenobiotice [1]. Probabil unul dintre cele mai importante roluri ale microbiotei este menținerea homeostaziei și împiedicarea dezvoltării de microorganisme care ar putea produce infecții [1]. Administrarea de antibiotice poate elimina patogenii, dar de multe ori poate avea efect și asupra microorganismelor benefice, în special când sunt utilizate antibiotice cu spectru larg [2]. Probioticele sau transplantul de microbiotă pot favoriza dezvoltarea de microorganisme cu potențial benefic [2].

Staphylococcus spp. este prezent în microbiota pielii și este considerat, în general, comensal [3,4]. În condiții favorabile de imunosupresie, acesta poate deveni patogen, ducând la infecții acute sau cronice ale pielii și țesuturilor moi, osteomielită, pneumonie, endocardită, infecții ale dispozitivelor implantabile [5]. Interacțiunile gazdă-microbiom ale pielii sunt influențate în mod semnificativ de stafilococi, deoarece este genul cutanat cel mai abundent [3]. *Staphylococcus* spp. reprezintă unul dintre cele mai frecvente microorganisme identificate în leziunile acneice [6].

Acinetobacter spp. este capabil să acumuleze ușor noi mecanisme de rezistență la antimicrobiene; evidențiat atât în numeroase lucrări cât și de Organizația Mondială a Sănătății [7]. Au fost identificate mai mult de 30 de specii de *Acinetobacter* spp., trei dintre acestea fiind frecvent izolate la om: *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *A. calcoaceticus* [8]. *Acinetobacter* spp. prezintă rezistență crescută la majoritatea claselor de medicamente, în special carbapeneme și polimixine [7].

P. aeruginosa are un genom de aproximativ 5,5-7 Mbp, cu un genom accesoriu de 200 kbp, evidențiindu-se capacitatea acestei specii de acumulare de material genetic prin transfer orizontal [9]. Distrugerea barierelor epiteliale, în leziunile produse de arsuri, poate favoriza pătrunderea microorganismelor în straturile profunde, în rețeaua limfatică; acestea pot prolifera în țesutul necrotic și invada vasele de sânge producând bacteriemie [10].

Ordinul Enterobacterales cuprinde peste 30 de genuri bacteriene și 120 de specii; aproximativ 10 genuri bacteriene sunt implicate în patologii semnificative [11]. În acest ordin sunt incluse unele dintre microorganismele găsite în mod normal în intestinal uman,

printre care și familia Enterobacteriaceae [11]. Microorganismele din această familie produc frecvent infecții enterice, urinare, respiratorii sau nosocomiale [12].

Cauzele care conduc la apariția infecțiilor nu sunt dependente doar de gazdă, de multe ori acestea țin de caracteristicile bacteriei, precum elaborarea unor factori de virulență, aderența crescută la substrat, capacitatea de a produce biofilm sau rezistența la diverse antimicrobiene [13]. Biofilmele sunt comunități bacteriene, grupuri de microcolonii de celule bacteriene, aderente de suprafețe, care produc o matrice extracelulară din materialul bacterian și al gazdei [9]. Prezintă rezistență crescută la factorii din mediu, inclusiv la răspunsul imun sau substanțe antimicrobiene [9].

Factorii de virulență produși de bacterii pot fi influențați de localizarea infecției, spre exemplu, în unele studii s-a observat că cele mai virulente tulpini bacteriene au fost izolate din hemoculturi, realizate în cazul infecțiilor sistemice, și din lichid peritoneal [13]. De asemenea, tulpinile care au exprimat mai puțini factori de virulență au fost izolate din infecții localizate la nivel ocular [13].

Rezistența la antibiotice poate apărea în mod natural în timp, prin modificări genetice, dar în mod cert folosirea excesivă sau greșită a antibioticelor va duce la o accelerare a acestui proces [14].

Medicina personalizată are potențialul de a adapta terapia cu obținerea celui mai bun răspuns și cea mai bună siguranță pentru pacient [15]. Ideea centrală a medicinei personalizate este reprezentată de abordarea fiecărui individ în parte în funcție de caracteristicile sale, și nu bazat pe date medii ale întregii populații cu caracteristici asemănătoare [16].

Nanoparticulele au întrebuințări multiple de la rolul de *carriers* pentru transportul diverselor medicamente, tratamentul oncologic, terapia genetică, analiza ADN-ului, biosenzori, îmbunătățirea reacțiilor, reacții de separare, până la imagistică prin rezonanță magnetică și tratamente antibacteriene. Nanoparticulele de argint au proprietăți antibacteriene împotriva microorganismelor Gram-pozitiv și Gram-negativ, inclusiv cele cu rezistență crescută la antimicrobiene cum este *S. aureus* metilino-rezistent [17–20].

Autovaccinurile, deși sunt utilizate încă din secolul XX, sunt încă un domeniu emergent care s-a dovedit util în tratamentul infecțiilor tegumentare și de țesuturi moi recurente de *S. aureus*, cel mai frecvent utilizate în furunculoză și infecții chirurgicale ale rănilor [21,22]; dar și în infecții de altă etiologie.

Ipoteză și obiective

Scopul acestei teze doctorale a fost reprezentat de caracterizarea fenotipică și moleculară a profilurilor de virulență și de rezistență la antibiotice ale tulpinilor bacteriene izolate din infecții sau afecțiuni dificil de tratat și evaluarea de alternative terapeutice, fiind evidențiată importanța medicinei personalizate.

Obiectivele generale

Obiectivul 1 Caracterizarea fenotipică și genotipică a profilului de virulență al tulpinilor identificate în infecții și patologii dificil de tratat (evaluarea producerii de biofilm pe substrat inert și capacitatea de aderență la substrat celular uman, detectarea factorilor de virulență solubili, evaluarea prin PCR a prezenței genelor codificatoare pentru caracteristicile evidențiate fenotipic pentru tulpini de *Staphylococcus* spp. cu fenotip deosebit).

Obiectivul 2 Caracterizarea fenotipică și moleculară a sensibilității la antibiotice a tulpinilor identificate în infecții și patologii dificil de tratat (testarea sensibilității la substanțe antimicrobiene prin metode fenotipice; aplicarea de teste biochimice și imunocromatografice, analize moleculare de identificare a genelor codificatoare pentru rezistența la antimicrobiene, tehnici de secvențiere a întregului genom și caracterizarea plasmidelor pentru tulpinile cu rezistență crescută la antimicrobiene).

Obiectivul 3 Evaluarea eficienței unei terapii alternative precum nanoparticulele funcționalizate cu argint, asupra tulpinilor bacteriene izolate din infecțiile dificil de tratat.

Obiectivul 4 Crearea unei baze de date cu pacienți cărora li s-a recomandat autovaccin în perioada 2019-2020, într-o secție de dermatologie a unui spital din București și evaluarea eficienței clinice.

Metodologia de cercetare

Studiul care a stat la baza realizării acestei teze de doctorat poate fi delimitat în două secțiuni principale, una concentrată pe tulpinile bacteriene implicate în infecții dificil de tratat, iar a doua cu accent pe eficiența terapiilor personalizate. În prima am încercat caracterizarea fenotipică și moleculară a tulpinilor bacteriene din punct de vedere al profilului de virulență și al rezistenței la antimicrobiene. A doua parte a studiului a inclus evaluarea eficienței unor terapii alternative precum acțiunea nanoparticulelor de argint asupra tulpinilor bacteriene și eficiența clinică a autovaccinului pentru un lot de pacienți cu afecțiuni dermatologice.

Tulpinile bacteriene au fost izolate din diverse produse patologice, precum colecții purulente, spută, urină și altele. Izolarea și identificarea acestora a fost realizată prin metode

clasice microbiologice, confirmarea taxonomică fiind posibilă prin tehnica de spectroscopie de masă MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionization).

Tulpinile bacteriene au fost însămânțate pe geloză nutritivă, din cultura bacteriană de 24 de ore fiind preluată o buclă de ansă de 10 μ L și descărcată într-un criotub cu mediu BHI (brain-heart infusion) și 20% glicerol. Tulpinile au fost păstrate la -80 °C, înainte de fiecare dintre protocoalele următoare fiind realizată reînsămânțarea acestora pe geloză nutritivă pentru *Staphylococcus* spp. și pe mediul CLED (*Cistină-Lactoză-Electrolit Deficient*) pentru bacteriile Gram-negative, în vederea obținerii de cultură proaspătă de 24 de ore.

Pentru toate cele 651 de tulpini bacteriene am evaluat susceptibilitatea la antimicrobiene prin antibiograma difuzimetrică standardizată conform recomandărilor EUCAST și CASFM. Ținând cont de rezultatele obținute în această etapă am selecționat unele tulpini de microorganisme Gram-negative și am realizat teste biochimice pentru evaluarea rezistenței la antimicrobiene, precum BETA-LACTA și CarbaNP. Acestea au fost urmate de CTX-M Multi și Carba5. Pentru toate aceste teste am urmat protocolul recomandat de producător. Caracteristicile fenotipice au fost confirmate prin metode de biologie moleculară, precum reacții de polimerizare în lanț pentru identificarea genelor codificatoare pentru rezistența la antimicrobiene; pentru unele gene realizând secvențierea Sanger. Pentru tulpinile producătoare de carbapenemaze am realizat secvențierea întregului genom; extragerea plasmidelor și electroporarea acestora în celule electrocompetente pentru o mai bună caracterizare.

Am caracterizat factorii de virulență pentru aproximativ 200 de tulpini. Am evaluat capacitatea tulpinilor bacteriene de a produce factori de virulență solubili prin însămânțarea unui inocul de 0,5 McFarland pe substratul potrivit fiecărui factor de virulență. Abilitatea de produce biofilm pe substrat inert a fost analizată printr-o metodă de microdiluție în plăcuțe cu 96 de godeuri și măsurare spectrofotometrică. Aderența la substrat celular a fost evaluată folosind linia celulară HEP-2. Pentru *Staphylococcus* spp. am realizat și teste de biologie moleculară pentru a identifica gene codificatoare pentru virulență.

Am selectat tulpinile bacteriene cu rezistență crescută la antimicrobiene și am evaluat eficiența nanoparticulelor cu argint funcționalizate cu diverși polimeri, atât calitativ prin metode difuzimetrice, dar și cantitativ prin metode de microdiluție în plăcuțe cu 96 de godeuri. A fost evaluat atât efectul de inhibare al dezvoltării bacteriene, cât și inhibarea formării de biofilm.

Am realizat o bază de date cu informații pentru 129 de persoane cu afecțiuni dermatologice cărora li s-a recomandat administrarea de vaccin autolog bacterian. Pentru o treime dintre aceste persoane am realizat un interviu ghidat de un chestionar pentru a caracteriza substratul patologiei, comportament alimentar, antecedente personale și heredocolaterale; și pentru a evalua efectele autovaccinului.

Contribuții personale

1.1. Caracterizarea fenotipică și genotipică a profilului de virulență ale tulpinilor din genul *Staphylococcus* spp.

Am evaluat capacitatea de a produce biofilm *in vitro* pe substrat inert a 92 de tulpini de *Staphylococcus* spp. (24 de tulpini de *S. aureus*, 2 tulpini de *S. auricularis*, 5 tulpini de *S. capitis*, 36 de tulpini de *S. epidermidis*, 10 tulpini de *S. hominis*, 1 tulpină de *S. lentus*, 7 tulpini de *S. lugdunensis*, 2 tulpini de *S. saprophyticus*, 2 tulpini de *S. simulans*, 3 tulpini de *S. warneri*). Pentru majoritatea tulpinilor de *S. aureus* incluse în acest experiment celulele bacteriene au avut o dispunere uniformă cu tendință de organizare spre marginea godeului, fiind posibilă observarea evoluției în timp a biofilmelor cu aglomerarea microorganismelor la 24 de ore și crearea de structuri organizate la 48 de ore, finalizând cu dezintegrarea acestora la 72 de ore. Pentru tulpinile de SCN am identificat, de asemenea, o evoluție în organizarea microorganismelor până la 48 de ore, urmată de dezintegrarea acestora, dar am observat și unele excepții deosebit de interesante, cum este cazul unor tulpini de *S. epidermidis*, care au avut o evoluție relativ constantă cu dispunere uniformă pe suprafața godeului în primele 48 de ore, dar spre deosebire de celelalte tulpini la 72 de ore au format structuri de rezistență.

În ceea ce privește gradul de aderență am observat că dintre speciile testate, cel mai mare indice de aderență a fost identificat la tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa*, fiind urmat de *Staphylococcus* spp. Tulpinile de *S. aureus* evaluate au avut indicele de aderență cuprins între 40% și 100%, cu o medie de 69,5% (*S. aureus* tulpina nr. 4 indice de aderență 58%, *S. aureus* tulpina nr. 20 indice de aderență 20%, *S. aureus* tulpina nr. 48 indice de aderență 40%, *S. aureus* tulpina nr. 70 indice de aderență 100%). Indicele de aderență pentru tulpinile de SCN a fost cuprins între 0 și 100%, cu o medie de 55% (*S. capitis* tulpina nr. 81 indice de aderență 0, *S. epidermidis* tulpina nr. 88 indice de aderență 75%, *S. epidermidis* tulpina nr. 126 indice de aderență 30%, *S. epidermidis* tulpina nr. 138 indice de aderență 80%, *S. epidermidis* tulpina nr. 167 indice de aderență 80%, *S. epidermidis* tulpina nr. 19 indice de aderență 100%, *S. lugdunensis* tulpina nr. 216 indice de aderență 80%, *S.*

saprophyticus tulpina nr. 228 indice de aderență 40%). Pentru majoritatea tulpinilor bacteriene, modelul de dispunere pe suprafața celulelor HEp-2 a fost de tip difuz, în unele cazuri cu tendință la localizare sau agregare.

În ceea ce privește influența patologiei din care tulpinile au fost izolate asupra gradului de aderență am observat o diferență impresionantă între cele izolate de la nivel tegumentar și cele din tractul urinar. Patologia din care tulpinile bacteriene au fost izolate nu a influențat doar indicele de aderență, dar și modelul de aderență, spre exemplu pentru acnee am observat o predominanță a modelului de aderență difuz, doar în puține cazuri cu tendință la localizare, iar în ceea ce privește tulpinile bacteriene identificate în probe de urină am identificat mai multe tipuri de modele de aderență.

Majoritatea tulpinilor de *S. aureus* au produs lipază, lecitinază și cazeinază.

Pentru cele 26 de tulpini selectate pentru caracterizarea moleculară am efectuat, de asemenea, caracterizarea fenotipică a capacității lor de a produce coagulază. Producția fenotipică de coagulază a fost în conformitate cu rezultatele identificării efectuate cu MALDI-TOFF și VITEK. Au existat doar 4 situații speciale - pentru trei tulpini (tulpinile cu numărul 10, 16 și 17) de *S. epidermidis* s-a observat autoaglutinarea la efectuarea testului coagulazei pe lamă și o tulpină de *S. aureus* (tulpina numărul 11) a fost negativă în același test.

În urma reacțiilor de polimerizare în lanț am putut detecta prezența tuturor genelor de virulență, cu următoarea frecvență: 16 tulpini gena *cna*, 15 tulpini gena *hlg*, 15 tulpini gena *clfB*, 14 tulpini gena *clfA*, 13 tulpini gena *tst*, 10 tulpini gena *fnbA*, 7 tulpini gena *coag*, 5 tulpini gena *fnbB*, 5 tulpini gena *luk-PV*, 5 tulpini gena *fib*, 2 tulpini gena *bbp*, 0 tulpini gena *ebpS*. Din cele 15 tulpini bacteriene care dețineau gena *hlg*, doar șase au produs hemoliză la evaluarea fenotipică a exprimării factorilor de virulență. Corelat cu producția de biofilm pe substrat inert, am observat că toate tulpinile care dețineau genele *bbp* sau *fib*, au produs un biofilm puternic, în timp ce pentru tulpinile pozitive pentru *clfB* producția de biofilm a fost puternică pentru 4, medie pentru 5 și scăzută pentru șase. Șapte dintre tulpinile la care am identificat gena *clfA*, au produs biofilm puternic. Majoritatea tulpinilor care aveau gena *fnbB* sau *cna* au produs biofilm puternic, iar pentru cele care au avut gena *fnbA* nu am putut observa o asociere în ceea ce privește producția de biofilm pe substrat inert.

1.2. Caracterizarea sensibilității la antimicrobiene pentru tulpinile de *Staphylococcus* spp.

Am clasificat MRS 15,97%, în timp ce pentru *S. aureus* proporția de MRSA a fost de 36,08% dintre tulpini. Tulpinile de SCN au fost mult mai frecvent rezistente la antibiotice precum tobramicină, norfloxacină, kanamicină, gentamicină, clindamicină, eritromicină și tetraciclină, comparativ cu tulpinile de *S. aureus*. În timp ce acesta a fost mai des rezistent la antibiotice precum fosfomicină, minociclină, cefoxitin și penicilină.

2. Caracterizarea fenotipică și genotipică a rezistenței la antimicrobiene a tulpinilor de *Acinetobacter* spp.

Toate tulpinile de *Acinetobacter* spp. au fost rezistente la fluoroquinolone și majoritatea antimicrobienulelor din clasa penicilinelelor. Toate tulpinile de *Acinetobacter* spp. au avut genele OXA-40, OXA-51 și au fost negative pentru OXA-23, OXA-58, OXA-143, ISAb1.

Am realizat extracția plasmidelor pentru tulpinile de *A. baumannii* producătoare de carbapenemaze. Toate au avut plasmide de aproximativ 70 kb și de 10 kb, iar într-o tulpină am identificat și o plasmidă cu dimensiunea de aproximativ 110 kb.

3.1. Caracterizarea fenotipică a profilului de virulență a tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*

Tulpinile de *P. aeruginosa*, au produs biofilm de intensitate scăzută în primele 24 de ore cu dezvoltare accelerată la 48 de ore și începutul dezintegrării acestora în ultimul interval. Comparativ cu celelalte genuri, tulpinile de *P. aeruginosa* au avut cel mai mare grad de aderență la substratul celular HEp-2, de la 30% la 100%, media fiind de 77,17%. Am observat o predominanță a modelului de aderență de tip difuz distribuit uniform.

P. aeruginosa a avut cea mai intensă capacitate de a produce factori de virulență, toate tulpinile secretând gelatinază, lecitinază și cazeinază.

3.2. Caracterizarea fenotipică și genotipică a rezistenței la antimicrobiene a tulpinilor de *P. aeruginosa*

Rezistența la antimicrobiene a tulpinilor de *P. aeruginosa* a fost uniform distribuită, observând procente mai mari în cazul fosfomicinei, ticarcilinei cu acid clavulanic, fluoroquinolonelor, a cefalosporinelor și carbapenemelor. În ceea ce privește producția de betalactamaze cu spectru extins, am identificat 14 tulpini BLSE pozitive, din cele 56 testate. Am selectat cele 27 de tulpini rezistente la carbapeneme și am realizat testul CarbaNP, patru dintre acestea fiind pozitive, producătoare de carbapenemaze.

Dintre tulpinile de *K. pneumoniae* 5 au fost producătoare de carbapenemaze NDM, iar 2 de carbapenemaze OXA; *E. cloacae* a fost pozitiv pentru producerea de carbapenemază NDM, iar 2 tulpini de *P. aeruginosa* au fost pozitive pentru producerea de VIM și 2 pentru IMP13. Toate tulpinile au fost negative pentru gena codificatoare pentru GES și toate pozitive pentru prezența genelor codificatoare pentru OprD, cu excepția tulpinii numărul 14. Pentru tulpinile rezistente la carbapeneme cu aspect BLSE am analizat prezența genei VEB, aceasta fiind prezentă la 9 din 15 tulpini. Gena PER am identificat-o în 3 din 15 tulpini. Am realizat, de asemenea, analiza pentru tulpinile 1-15 a genelor SHV, TEM, CTX-M, toate rezultatele fiind negative. După realizarea reacțiilor de amplificare pentru identificarea genelor de rezistență la antimicrobiene, pentru unele dintre acestea am continuat cu secvențierea prin metoda Sanger a produsului de amplificare, astfel toate cele 3 tulpini de *P. aeruginosa* care au avut gena PER au fost PER-1. Niciunul dintre produșii de amplificare pentru gena OprD, codificatoare pentru porina D din tulpinile de *P. aeruginosa*, nu a avut mutații. Dintre cele 9 tulpini pozitive pentru gena VEB, am identificat 2 tulpini care au avut VEB-16, restul având VEB-22.

În ceea ce privește MLST (*Multilocus Sequence Typing*) pentru trei dintre tulpini am identificat același MLST – 357, iar una a fost MLST 233.

4.1. Caracterizarea fenotipică a profilului de virulență a tulpinilor din ordinul Enterobacteriales

Pentru enterobacterii am observat producerea intensă de biofilm încă de la primul interval evaluat, diferența la 48 de ore nu a fost semnificativă, dar în mod interesant am observat o menținere a acestor structuri. Diferențele menționate au fost observate prin evaluarea generală a familiei de enterobacterii, dar la o analiză separată pentru fiecare specie sau gen am observat că cel mai intens biofilm a fost produs de *K. pneumoniae*, urmat de *E. coli* și *Proteus* spp. O altă diferență este reprezentată de evoluția constantă pentru *K. pneumoniae* pe parcursul celor 72 de ore, în timp ce pentru celelalte tulpini de enterobacterii analizate am identificat o scădere a intensității după 48 de ore.

Gradul de aderență al tulpinilor de Enterobacteriaceae a fost între 2% și 37% pentru *E. coli* cu medie de 10,85% și între 0 și 93% pentru *K. pneumoniae* cu media de 31,25%. Modelele de aderență pentru *K. pneumoniae* au fost de tip localizat sau difuz localizat, iar pentru *E. coli* au fost predominant de tip difuz.

Dintre enterobacterii, tulpinile de *K. pneumoniae* au avut cea mai intensă producție de factori de virulență, majoritatea tulpinilor producând gelatinază, esculinază, cazeinază și lipază.

4.2. Caracterizarea fenotipică și genotipică a rezistenței la antimicrobiene a tulpinilor bacteriene din ordinul Enterobacterales

Am observat că tulpinile din genul *Proteus* spp. și *Morganella* spp. au fost mai frecvent rezistente la cefotaxim, cefoxitin, imipenem și ticarcilină+acid clavulanic. Dacă pentru tulpinile de *Enterobacter* spp. și tulpinile de *Klebsiella* spp. am identificat un profil foarte divers al rezistenței la antimicrobiene, pentru cele din specia *E. coli* a fost predominantă rezistența la cefotaxim, ticarcilină+acid clavulanic și ticarcilină.

Tulpinile de *Enterobacter aerogenes* (3 tulpini) au fost sensibile la majoritatea antibioticelor, cu excepția cefoxitin (2 tulpini rezistente) și ticarcilină cu acid clavulanic (3 tulpini rezistente), iar tulpina de *Enterobacter agglomerans* a fost sensibilă la toate antimicrobienele pentru care a fost testată. În ceea ce privește sensibilitatea la antibiotice pentru tulpinile de *Enterobacter cloacae* (5 tulpini), am identificat o rezistență crescută în toate tulpinile, la majoritatea claselor de antimicrobiene, în special la cefalosporine, aminozide și fluoroquinolone.

Mai mult de jumătate din tulpinile de *E. coli* au fost rezistente la antimicrobiene precum amoxicilină, cefotaxim, ticarcilină, ticarcilin+acid clavulanic, piperacilină; iar peste o treime la fluoroquinolone. Singurele antimicrobiene la care rezistența a fost mai scăzută au fost carbapeneme, piperacilină+tazobactam, tigeciclină, nitrofurantoin, amikacină, cefoxitin și aztreonamul. Cele 3 tulpini de *K. oxytoca* incluse în acest studiu au fost sensibile la toate antimicrobienele testate. În schimb pentru tulpinile de *K. pneumoniae* (59 de tulpini) rezistența a fost distribuită uniform între clasele de antibiotice, variind între 21,61% (pentru amikacină) și 100% (pentru amoxicilină și ticarcilină). Rezistența mai scăzută a fost identificată la carbapeneme și tigeciclină.

În funcție de produsul patologic din care au fost izolate, enterobacteriile au prezentat diverse profiluri de rezistență la antimicrobiene. Spre exemplu cele identificate în spută au fost mai frecvent rezistente la amoxicilină și ticarcilină, iar cele din acnee au fost mai rezistente la aztreonam, imipenem, cefoxitin, ceftazidim și cefotaxim. Acestea din urmă având un profil asemănător cu cele izolate din diverse secreții și exudate. Pentru enterobacteriile izolate din secreții purulente, precum plăgi suprainfectate, pustule, leziuni tegumentare, abcese sau altele am observat mai frecvent tulpini bacteriene rezistente la

amoxicilină, amoxicilină+acid clavulanic, cefoxitin, imipenem și ticarcilină+acid clavulanic. Tulpinile identificate în spută au fost mai frecvent rezistente la fluoroquinolone, cefalosporine și unele peniciline, iar în cazul tulpinilor bacteriene izolate din infecții de tract urinar, acestea au prezentat rezistență la toate clasele de antimicrobiene testate, cu excepția tigeicilinei. Cele mai multe tulpini fiind rezistente la unele tipuri de peniciline și fluoroquinolone. Prezența aspectului de BLSE a fost identificată la mai mult de un sfert (27.42%) dintre tulpinile de Enterobacteriaceae spp.

Dintre cele 299 de tulpini de Enterobacteriaceae, am evaluat prin testul Beta-lactaTM și CTX-M MULTI 82 de tulpini, care pe antibiograma difuzimetrică standardizată aveau fenotip de BLSE. Dintre acestea pentru Beta-lactaTM aproximativ jumătate (40 de tulpini) au avut rezultat pozitiv, cel mai frecvent din specia *K. pneumoniae* (20 de tulpini); iar pentru CTX-M MULTI am obținut 45 de rezultate pozitive, dintre care cel mai frecvent au fost la *E. coli*.

Am selectat 50 de tulpini de Enterobacteriaceae care au avut aspect de BLSE pe antibiograma difuzimetrică standardizată și au fost pozitive la unul dintre testele β -LACTATM sau CTX-M MULTI. Pentru acestea am verificat prezența următoarelor gene: VEB, PER, TEM, SHV, CTX-M. Niciuna dintre tulpini nu a avut genele VEB sau PER. În ceea ce privește gena TEM, am identificat-o la 25 de tulpini de Enterobacteriaceae, fiind mai frecvent identificată la tulpinile de *K. pneumoniae*. Gena SHV a fost identificată în 19 tulpini de Enterobacteriaceae, mai frecvent la *K. pneumoniae*. Gena CTX-M a fost prezentă în 48 de tulpini de Enterobacteriaceae.

Am selectat tulpinile de Enterobacteriaceae rezistente sau intermediar rezistente la carbapeneme sau cu aspect BLSE la antibiograma difuzimetrică standardizată cu rezultat pozitiv la β -LACTATM sau CTX-M MULTI, ajungând la un total de 86 de tulpini. Pentru toate acestea am analizat prezența genei GES, iar pentru anumite specii bacteriene cu aceste caracteristici am încercat identificare genelor OmpC și OmpF pentru *E. coli* și a genelor Omp35 și Omp36 pentru *K. pneumoniae*. La niciuna dintre tulpinile evaluate nu am identificat gena GES. Am evaluat prezența genelor codificatoare pentru Omp35 și Omp36 în 25 de tulpini de *K. pneumoniae* și prezența genelor codificatoare pentru OmpF și OmpC în 31 de tulpini de *E. coli*. Toate tulpinile de *E. coli* au avut genele codificatoare pentru OmpC și OmpF. La tulpinile de *E. coli*, cel mai frecvent identificată genă codificatoare pentru rezistența la antimicrobiene a fost CTX-M, urmată de gena TEM, iar la tulpinile de

K. pneumoniae, cel mai frecvent identificată genă codificatoare pentru rezistența la antimicrobiene a fost CTX-M, urmată de genele SHV, TEM, NDM și OXA-48.

Am realizat secvențierea întregului genom pentru tulpinile de *K. pneumoniae* și *E. cloacae* producătoare de carbapenemaze fiind evidențiate genele codificatoare pentru rezistența la antimicrobiene, fenotipul posibil exprimat, localizarea în contig și numărul de acces în GeneBank. Cel mai frecvent tulpinile au avut gene codificatoare pentru aminoglicozide și fluoroquinolone. În urma analizei MLST am identificat mai frecvent tipul 101 și 307.

Am realizat extracția plasmidelor pentru tulpinile de *K. pneumoniae* și *E. cloacae* producătoare de carbapenemaze. După electroporarea acestora, prin utilizare substanțelor antimicrobiene corespunzătoare am reușit izolarea și dezvoltarea doar a tulpinilor care au primit câte o plasmidă implicată în rezistența la carbapeneme, cu dimensiuni variate între 140 și 165 kb pentru NDM și 60-65 kb pentru OXA-48.

5. Caracterizarea efectului nanoparticulelor de argint asupra tulpinilor bacteriene implicate în infecții persistente

Am evaluat capacitatea bactericidă/bacteriostatică și inhibiția biofilmului pentru 4 tipuri de compuși pe bază de nanoparticule de argint. Aceștia au fost testați pe 68 de tulpini bacteriene izolate din infecții dificil de tratat, cu diverse localizări.

Pentru toate tulpinile bacteriene testate, în evaluarea calitativă, am observat acțiunea asupra dezvoltării bacteriene doar a nanoparticulelor de argint funcționalizate cu etilenglicol și polivinilpirolidona, concentrație 1 mg/mL.

Evaluarea cantitativă a efectului AgNP a demonstrat că cele funcționalizate cu etilenglicol și polivinilpirolidonă au fost cele mai eficiente fiind necesare cele mai mici cantități pentru a inhiba dezvoltarea a 50% din tulpini – concentrația minimă inhibitorie 50% (CMI50). CMI50 pentru *E. coli* a fost 0,0156 mg/mL, pentru restul tulpinilor testate a fost de 0,0039 mg/mL. Valorile CMI pentru toate tipurile de AgNP au fost mai crescute pentru tulpinile de *Staphylococcus* spp. și mai scăzute pentru tulpinile de *P. aeruginosa*

Concentrația minimă de AgNP pentru eradicarea producerii de biofilm în 50% din tulpinile testate (CMB50) a avut cele mai mici valori pentru tulpinile de *K. pneumoniae*, între 0,0039 mg/mL și 0,0156 mg/mL, urmate de tulpinile de *P. aeruginosa* cu valori între 0,0039 mg/mL și 0,25 mg/mL. În ambele cazuri cele mai eficiente au fost Ag@EG/PVP. Tulpinile de *Staphylococcus* spp. au fost cele mai puțin susceptibile, cu valori CMB50 peste 0,5 mg/mL. Pentru tulpinile de *E. coli* cele mai eficiente AgNP au fost Ag@PEG, cu valori

CMB50 de 0,0078 mg/mL. *E. coli* și *Staphylococcus* spp. au necesitat valori mai mari pentru a eradica biofilmul, în timp ce pentru *K. pneumoniae* valoarea CMB50 a fost mai scăzută decât CMI50. Pentru *P. aeruginosa*, valorile au fost similare.

6. Evaluarea efectului autovaccinului în infecții dificil de tratat

Am reușit crearea unei baze de date care să conțină informații privind vârsta, afecțiunea și tratamentul urmat pentru 129 pacienți care în perioada 2017-2020 au primit recomandarea de a urma tratament cu autovaccin. Am aplicat un chestionar prin interviu telefonic pentru o treime dintre aceste persoane.

Mai mult de jumătate dintre persoane erau absolvente de studii universitare sau postuniversitare și peste o treime liceu sau o formă similară de învățământ. În ceea ce privește regimul alimentar, nu am putut observa un anumit *pattern*, care să indice un stil de viață cu risc crescut, din contră, acestea consumau frecvent legume și alimente bogate în fibre naturale, mai rar fiind consumate băuturi carbogazoase dulci. Aproximativ jumătate dintre participanți erau consumatori de tutun, în timp ce mai mult de două treimi au afirmat consum rar sau deloc al alcoolului. Persoanele incluse în studiu aveau un număr corespunzător de ore de somn pe noapte, iar pe o scală de la 1 la 10 majoritatea au aproximat cu 5-7 stresul din viața lor. Mai mult de jumătate dintre persoane practicau minim 30 de minute de activitate fizică pe zi de mai mult de două ori pe săptămână.

În ceea ce privește antecedentele lor personale patologice, 4 persoane au avut insuficiență cardiacă, respiratorie sau renală și o persoană infecție cu virus hepatitic B. Cinci persoane au avut o intervenție chirurgicală în ultimul an, iar una a primit tratament imunosupresor. Antecedentele heredocolaterale în contextul actual au fost semnificative pentru acnee, foliculită și diabet.

Cel mai frecvent, autovaccinul a fost administrat pentru acnee (18 cazuri) și foliculită (7 cazuri), mai rar pentru leziuni suprainfectate (2 cazuri), hidrosadenite (2 cazuri) sau furunculoze (1 caz). Localizarea patologiei a fost mai frecvent reprezentată de obraji și frunte. Doar o mică parte dintre participanți au putut menționa ameliorarea afecțiunii sub influența unor factori externi sau interni. În ceea ce privește tratamentele anterioare, majoritatea pacienților au primit o gamă largă de medicamente, de la cele achiziționate în magazin până la cele din farmacie la recomandarea medicului dermatolog.

Pentru cei mai mulți semne de ameliorare a patologiei au putut fi observate încă din timpul tratamentului între o săptămână și o lună. Pe o scală de la 1 la 10 pacienții au fost

rugați să atribuiți o notă privind eficiența autovaccinului în ameliorarea patologiei, majoritatea persoanelor evaluând efectele cu note între 7 și 10.

Concluzii și contribuții proprii

În urma rezultatelor prezentate în partea specială a tezei doctorale se poate afirma că scopul central reprezentat de caracterizarea fenotipică și moleculară a profilurilor de virulență și de rezistență la antimicrobiene ale tulpinilor bacteriene izolate din infecții sau afecțiuni dificil de tratat și evaluarea de alternative terapeutice, a fost îndeplinit.

În cadrul acestei teze s-a analizat profilul de virulență a peste 200 de tulpini bacteriene identificate în infecții și patologii dificil de tratat, atât Gram-pozitive, cât și Gram-negative care au fost evaluate pentru capacitatea de a produce biofilm pe substrat inert, pentru capacitatea de aderență la culturi celulare și de a secreta factori solubili de virulență. Rezultatele relevă necesitatea efectuării acestora în cazuri selecționate, deoarece, alături de taxonomie și rezistența la antimicrobiene, profilul factorilor de virulență poate influența evoluția infecțiilor.

Tulpinile de *Staphylococcus* spp. au fost cel mai intens producătoare de biofilm, urmate de cele enterobacterii și *P. aeruginosa*. Majoritatea tulpinilor de *Staphylococcus* spp. au avut dezvoltat un biofilm care a avut o evoluție constantă în cele 72 de ore, cu valori comparabile între specii, excepțiile fiind reprezentate de unele tulpini de SCN, izolate din colecții purulente. Originea clinică a tulpinilor a influențat producția de biofilm, cele mai aderente fiind microorganismele din spută sau osteită.

Cel mai mare indice de aderență a fost identificat la tulpinile de *P. aeruginosa*, urmate de cele de *Staphylococcus* spp. În ceea ce privește influența originii clinice a izolatelor asupra gradului de aderență, tulpinile izolate de la nivel tegumentar din colecții purulente au fost semnificativ mai aderente decât cele din tractul urinar. Tulpinile izolate din cazuri de acnee au prezentat cu predominanță un model de aderență difuz.

Tulpinile de *P. aeruginosa*, au produs biofilm de intensitate scăzută în primele 24 de ore cu dezvoltare accelerată la 48 de ore și începutul dezintegrării acestuia în ultimul interval. Comparativ cu celelalte genuri, tulpinile de *P. aeruginosa* au avut cel mai mare grad de aderență la substratul celular HEp-2, cu o predominanță a modelului de aderență de tip difuz. *P. aeruginosa* a prezentat cel mai larg spectru de factori de virulență solubili.

Pentru enterobacterii, cel mai intens biofilm a fost produs de tulpinile de *K. pneumoniae*, urmat de cele de *E. coli* și *Proteus* spp. Biofilmul de *K. pneumoniae* a avut o evoluție constantă pe parcursul celor 72 de ore, în timp ce pentru celelalte tulpini de

enterobacterii analizate am identificat o scădere a intensității după 48 de ore. Gradul de aderență la substrat celular al tulpinilor de Enterobacteriaceae a fost mai ridicat pentru *K. pneumoniae*. Acestea din urmă au avut și cea mai intensă producție de factori de virulență solubili dintre enterobacterii.

Importanța supravegherii rezistenței la antimicrobiene a fost subliniată prin rezultatele obținute în urma evaluării rezistenței la antimicrobiene a peste 650 de tulpini izolate din infecții dificil de tratat, inițial confirmate taxonomic, aplicând atât metode fenotipice, precum antibiograma difuzimetrică standardizată, teste biochimice și imunocromatografice, dar și analize moleculare de identificare a genelor codificatoare pentru rezistența la antimicrobiene, tehnici de secvențiere a întregului genom și caracterizarea plasmidelor pentru tulpinile cu rezistență crescută la antimicrobiene.

Dintre tulpinile de SCN 15,97% au fost MRS, în timp ce la *S. aureus* proporția de MRSA a fost de 36,08%. Tulpinile de SCN au fost mult mai frecvent rezistente la tobramicină, norfloxacină, kanamicină, gentamicină, clindamicină, eritromicină și tetraciclină, comparativ cu tulpinile de *S. aureus*, care au fost rezistente mai ales la fluoroquinolone, fosfomicină, minociclină, cefoxitin și penicilină.

Rezistența la substanțe antimicrobiene a tulpinilor de *P. aeruginosa* nu a variat în funcție de sursa de izolare, observând procente mai mari în cazul fosfomicinei, ticarcilinei cu acid clavulanic, fluoroquinolonelor, cefalosporinelor și carbapenemelor.

Tulpinile din genul *Proteus* spp. și *Morganella* spp. au fost mai frecvent rezistente la cefotaxim, cefoxitin, imipenem și ticarcilină+acid clavulanic. Dacă tulpinile de *Enterobacter* spp. și de *Klebsiella* spp. au prezentat un profil foarte divers al rezistenței, cele de *E. coli* au fost predominant rezistente la cefotaxim, ticarcilină+acid clavulanic și ticarcilină. Toate tulpinile de *Enterobacter* spp. au prezentat profiluri MDR.

O treime dintre tulpinile de Enterobacteriaceae izolate din pustule produse de acnee au fost rezistente la cefalosporinele testate, trimetoprim, trimetoprim+sulfametoxazol, ticarcilină+acid clavulanic și imipenem.

Enterobacteriile izolate din secreții purulente, precum plăgi suprainfectate, pustule, leziuni tegumentare, abcese sau altele au fost mai frecvent rezistente la amoxicilină, amoxicilină+acid clavulanic, cefoxitin, imipenem și ticarcilină+acid clavulanic.

Tulpinile izolate de la pacienții cu furunculoză au fost sensibile la toate antimicrobienele testate, cu excepția imipenemului.

Tulpinile bacteriene izolate în diverse secreții și exudate au prezentat cel mai scăzut nivel de rezistență, fiind identificate ocazional tulpini cu sensibilitate scăzută la imipenem, meropenem, ticarcilin+acid clavulanic, aztreonam și cefalosporine.

Tulpinile izolate din spută au fost mai frecvent rezistente la fluoroquinolone, cefalosporine și unele peniciline.

Tulpinile bacteriene izolate din infecții de tract urinar au prezentat rezistență la toate clasele de antimicrobiene testate, cu excepția tigeciclinei, cele mai multe tulpini fiind rezistente la unele tipuri de peniciline și fluoroquinolone.

La majoritatea tulpinilor de *P. aeruginosa* au fost identificate genele VEB-16, VEB-22 și PER-1. La tulpinile producătoare de carbapenemaze au fost identificate frecvent gene codificatoare pentru rezistența la aminoglicozide, beta-lactamine și fluoroquinolone.

Tulpinile bacteriene de *Acinetobacter* spp. au prezentat genele OXA-40, OXA-51 și au fost negative pentru OXA-23, OXA-58, OXA-143, IS*Aba*1.

În ceea ce privește caracterizarea genotipică a rezistenței la tulpinile de Enterobacteriaceae spp., gena TEM a fost prezentă la 25 de tulpini, gena SHV la 19 tulpini, gena CTX-M la 48 de tulpini; niciuna dintre tulpini nu a prezentat genele VEB sau PER.

Din tulpinile de *Acinetobacter* spp. am extras plasmide cu greutate moleculară de 70 kb, 10 kb și 110 kb; din cele de *P. aeruginosa* am extras plasmide cu dimensiuni de aproximativ 155 kb, 35 kb, 20kb și 8kb.

Nanoparticulele de argint evaluate în acest studiu, posibile alternative terapeutice în cazuri selecționate de rezistență la antimicrobiene, și-au dovedit eficiența atât în testele cantitative, cât și în cele calitative. Concentrația minimă inhibitorie a fost în general similară cu cea necesară pentru eradicarea biofilmului. Cele mai impresionante rezultate au fost observate atât în determinările calitative, cât și în cele cantitative pentru AgNP funcționalizate cu etilenglicol și polivinilpirolidonă pentru toate tulpinile bacteriene testate. Concentrația minimă pentru eradicarea biofilmului în 50% din cazuri a fost mai scăzută pentru tulpinile de *K. pneumoniae* pentru toate tipurile de nanoparticule testate.

Persoanele care au primit autovaccin ca alternativă în tratamentul patologiilor infecțioase dificil de tratat au evaluat eficiența acestuia cu note între 7 și 10. În ceea ce privește evoluția sub tratament, două persoane au raportat agravarea ușoară a afecțiunii după ziua 5, dar s-a ameliorat în următoarele zile, iar 16 persoane au observat reapariția patologiei după tratament, fără a se putea însă corela cu etiologia sau numărul de serii administrate.

Studiile doctorale și rezultatele obținute au arătat că, deși studierea factorilor de virulență la microorganismele implicate în infecții dificil de tratat poate aduce informații importante, aceasta nu este recomandată spre a fi utilizată în practica curentă, fiind necesare metode care necesită timp îndelungat și ale căror rezultate nu influențează semnificativ tratamentul.

Analiza rezistenței prin secvențierea întregului genom este foarte utilă pentru înțelegerea rezistenței și descoperirea de noi mecanisme care ar putea explica transmiterea și poate ajuta la prevenirea răspândirii și dezvoltarea de noi tratamente. Cu toate acestea, aparatura necesară este disponibilă în puține laboratoare, iar personalul trebuie instruit adecvat. Aceste aspecte pot reprezenta o limitare pentru utilizarea curentă a acestor metode. Prin urmare, în prezent, deși aduc informații cu un impact important, acestea ar putea fi utilizate doar în cazuri selectate pentru ghidarea tratamentului sau în cercetare.

Pentru tulpinile de *Staphylococcus* spp., am descris anumite *pattern*-uri de rezistență la antimicrobiene în funcție de vârsta persoanelor de la care au fost izolate, fiind observate și diferențe între tulpinile recoltate de la persoane aflate la prima administrare a autovaccinului și cele izolate după mai multe administrări.

Deși alte studii realizate în țara noastră au identificat tulpini de *Acinetobacter* spp. cu gena *OXA-58*, cele din acest studiu nu au prezentat gena respectivă, ci gena *OXA-51*.

Tulpinile de *E. coli* studiate au prezentat o rezistență la carbapeneme mai scăzută în comparație cu procentele prezentate în literatura de specialitate.

Prin secvențiere Sanger a fost caracterizată în detaliu genetica rezistenței tulpinilor de enterobacterii; iar prin izolarea plasmidelor implicate în rezistența și electroporarea lor, am reușit caracterizarea acestora, și genelor prezente implicate în rezistența la carbapeneme precum *NDM* și *OXA-48*.

În cadrul studiului doctoral au fost izolate tulpini de *Providencia* spp. cu profiluri de rezistență remarcabilă, fiind rezistente la majoritatea fluoroquinolonelor, penicilinelor, aminoglicozidelor și cefalosporinelor.

Tulpinile rezistente au fost testate în premieră pentru sensibilitate la nanoparticulele de argint funcționalizate cu etilenglicol și polivinilpirolidonă care s-au dovedit foarte eficiente atât față de celulele în faza de creștere planktonică, cât și aderente.

S-a reușit crearea unei baze de date care să conțină informații privind vârsta, afecțiunea și tratamentul urmat pentru 129 pacienți care în perioada 2017-2020 au primit recomandarea

de a urma tratament cu autovaccin; iar pentru mai mult de o treime dintre aceștia am putut obține informații detaliate despre stil de viață, patologie, antecedente și efectul tratamentului.

Analiza corelației între susceptibilitatea la antimicrobiene și sursa de izolare a tulpinilor bacteriene a indicat diferențe importante ale profilului de rezistență în funcție de patologia produsă. Aceste informații pot fi extrem de utile în ghidarea tratamentului în clinică.

În multe laboratoare de diagnostic se testează sensibilitatea la antimicrobiene folosind unele molecule selectate din anumite clase, dar așa cum am arătat, unele tulpini au mecanisme de rezistență care ar putea să nu fie detectate în testarea uzuală. Prin urmare rezultatele obținute ar putea avea utilitate nu doar în ghidarea tratamentului, dar și în protocoalele de diagnostic.

Tehnicile de biologie moleculară folosite frecvent în cercetare și mai rar în practica curentă din laboratoarele de diagnostic sunt esențiale în supravegherea răspândirii rezistenței la antimicrobiene. Concluziile tezei confirmă necesitatea continuării realizării acestora, nu doar în scop de cercetare, dar și în ghidarea tratamentului și stabilirea unui posibil prognostic al evoluției infecției.

Cunoașterea plasmidelor care poartă gene codificatoare pentru rezistența la antimicrobiene aduce informații importante despre răspândirea rezistenței în acea zonă; și în același timp prin analiza fenotipului transformanților se pot realiza recomandări pentru protocoale de detectare fenotipică a anumitor mecanisme de rezistență la antimicrobiene. Un viitor proiect de cercetare putând fi reprezentat de continuarea caracterizării acestora, stabilirea grupurilor de incompatibilitate, ce alte gene mai au în componență și altele.

Nanoparticulele de argint evaluate în acest studiu au avut efecte impresionate *in vitro*, dar acestea ar trebui evaluate și *in vivo*, atât din punct de vedere al eficienței, cât și al siguranței administrării.

Principalele oportunități de dezvoltare a unor noi proiecte și direcții de cercetare plecând de la rezultatele obținute ar fi evaluarea factorilor de virulență, secvențierea întregului genom al tulpinilor cu fenotipuri semnificative de rezistență și continuarea studiului eficienței și biocompatibilității nanoparticulelor de argint *in vitro* și *in vivo*.

Bibliografie

1. Libertucci, J.; Young, V. B. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat. Microbiol.* **2019**, *4*, 35–45.
2. Egert, M.; Simmering, R.; Riedel, C. U. The association of the skin microbiota with health, immunity, and disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2017**, *102*, 62–69.
3. Park, Y. J.; Kim, C. W.; Lee, H. K. Interactions between Host Immunity and Skin-Colonizing Staphylococci: No Two Siblings Are Alike. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*.
4. Parlet, C. P.; Brown, M. M.; Horswill, A. R. Commensal Staphylococci Influence Staphylococcus aureus Skin Colonization and Disease. *Trends Microbiol.* **2019**, *27*, 497–507.
5. Williams, M. R.; Costa, S. K.; Zaramela, L. S.; Khalil, S.; Todd, D. A.; Winter, H. L.; Sanford, J. A.; O'Neill, A. M.; Liggins, M. C.; Nakatsuji, T.; Cech, N. B.; Cheung, A. L.; Zengler, K.; Horswill, A. R.; Gallo, R. L. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* **2019**, *11*.
6. Saising, J.; Singdam, S.; Ongsakul, M.; Voravuthikunchai, S. P. Lipase, protease, and biofilm as the major virulence factors in staphylococci isolated from acne lesions. *Biosci. Trends* **2012**, *6*, 160–164.
7. Kanafani, Z. A.; Kanj, S. S. Acinetobacter infection: Treatment and prevention - UpToDate. *Uptodate* **2020**.
8. Kanafani, Z. A.; Kanj, S. S. Acinetobacter infection: Epidemiology, microbiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis - UpToDate https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-epidemiology-microbiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?topicRef=3150&source=see_link#H962039894 (accessed Jun 22, 2020).
9. Malhotra, S.; Hayes, D.; Wozniak, D. J. Cystic Fibrosis and Pseudomonas aeruginosa: the Host-Microbe Interface. *Clin. Microbiol. Rev.* **2019**, *32*.
10. Kanj, S. S.; Sexton, D. J. Pseudomonas aeruginosa skin and soft tissue infections. UpToDate. *The Charleston Co.* **2020**.
11. Rock, C.; Donnenberg, M. S. Human Pathogenic Enterobacteriaceae. In *Reference module in biomedical sciences*; Elsevier, 2014.
12. Guentzel, M. N. Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, and Proteus. In *Medical Microbiology*; Baron, S., Ed.; University of Texas Medical Branch at Galveston: Galveston (TX), 1996.
13. Gheorghe, I.; Popa, M.; Gabriela Măruțescu, L. Molecular Features of Virulence and Resistance Mechanisms in Nosocomial and Community-Acquired Staphylococcus aureus. In *Staphylococcus Aureus*; Hemeg, H.; Ozbak, H.; Afrin, F., Eds.; IntechOpen, 2019.
14. Antimicrobial resistance <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed Jun 20, 2020).
15. Vogenberg, F. R.; Isaacson Barash, C.; Pursel, M. Personalized medicine: part 1: evolution and development into theranostics. *P T* **2010**, *35*, 560–576.
16. Fröhlich, H.; Balling, R.; Beerenwinkel, N.; Kohlbacher, O.; Kumar, S.; Lengauer, T.; Maathuis, M. H.; Moreau, Y.; Murphy, S. A.; Przytycka, T. M.; Rebhan, M.; Röst, H.; Schuppert, A.; Schwab, M.; Spang, R.; Stekhoven, D.; Sun, J.; Weber, A.; Ziemek, D.; Zupan, B. From hype to reality: data science enabling personalized medicine. *BMC Med.* **2018**, *16*, 150.
17. Li, X.; Xu, H.; Chen, Z.-S.; Chen, G. Biosynthesis of Nanoparticles by Microorganisms and Their Applications. *J. Nanomater.* **2011**, *2011*, 1–16.
18. Benzerara, K.; Miot, J.; Morin, G.; Ona-Nguema, G.; Skouri-Panet, F.; Féraud, C. Significance, mechanisms and environmental implications of microbial biomineralization. *Comptes Rendus Geoscience* **2011**, *343*, 160–167.
19. Gericke, M.; Pinches, A. Biological synthesis of metal nanoparticles. *Hydrometallurgy* **2006**, *83*, 132–140.
20. Zhang, X.; Yan, S.; Tyagi, R. D.; Surampalli, R. Y. Synthesis of nanoparticles by microorganisms and their application in enhancing microbiological reaction rates. *Chemosphere* **2011**, *82*, 489–494.
21. Holtfreter, S.; Jursa-Kulesza, J.; Masiuk, H.; Verkaik, N. J.; de Vogel, C.; Kolata, J.; Nowosiad, M.; Steil, L.; van Wamel, W.; van Belkum, A.; Völker, U.; Giedrys-Kalemba, S.; Bröker, B. M. Antibody responses in furunculosis patients vaccinated with autologous formalin-killed Staphylococcus aureus. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2011**, *30*, 707–717.
22. Giedrys-Kalemba, S.; Czernomysy-Furowicz, D.; Fijalkowski, K.; Jursa-Kulesza, J. Autovaccines in Individual Therapy of Staphylococcal Infections. In *Pet-To-Man Travelling Staphylococci*; Savini, V., Ed.; Academic Press, 2018; pp. 253–264.

Lista cu lucrările științifice publicate

Lucrări din domeniul tezei de doctorat

Articole publicate în jurnale de specialitate în domeniul doctoratului

Articole publicate în jurnale indexate ISI

1. **Preda M**, Mihai MM, Popa L, Dițu M-L, Holban AM, Manolescu LCS, Popa GL, Gheorghe I, Muntean AA, Chifiriuc CM, Popa MI. Phenotypic and genotypic virulence features of staphylococcal strains isolated from difficult-to-treat skin and soft tissue infections. PLOS ONE. 2021. **IF: 2,740** doi: 10.10371/journal.pone.0246478
2. Mihai MM, **Preda M**, Lungu I, Gestal MC, Popa MI, Holban AM. Nanocoatings for Chronic Wound Repair - Modulation of Microbial Colonization and Biofilm Formation. Int J Mol Sciences. 2018;19(4):1179 **IF: 4.556**; Disponibil la: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1179>

Articole publicate în jurnale indexate BDI

1. **Preda M**, Mihai MM, Popa MI. Clinical effects of bacterial autologous vaccine in dermatological persistent infections. Roum. Arch. Microbiol. Immunol. 2020;79(3):165-169
2. **Preda M**, Serbanescu AA, Mihai MM, Popa GL, Manolescu LCS, Popa MI. The Need to Develop New Antimicrobial Molecules, as Revealed by in vitro Assessment of Drug Resistance in Staphylococcal Skin Infections Treated with Autologous Bacterial Vaccine. Rev. Chim., 2020, 71 (8): 292-303; <https://doi.org/10.37358/RC.20.8.8302> Disponibil la <https://www.revistadechimie.ro/Articles.asp?ID=8302>
3. **Preda M**, Popa MI. Biofilm production of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from persistent infections. Roum. Arch. Microbiol. Immunol. 2020;79(2):88-93
4. Gheorghe SA, Negru S, **Preda M**, Mihai MM, Manolescu LSC, Popa MI, Stănculeanu DL. Implicațiile microbiomului în inițierea și promovarea carcinogenezei. Oncolog-Hematolog.ro. 2020;51(2). Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro/implicatiile-microbiomului-in-initierea-si-promovarea-carcinogenezei-id-3188-cmsid-68>
5. Sandu I, Muntean MM, Toma Dumitrescu C, Muntean AA, **Preda M**, Dragomirescu CC, Popa MI, Jinga V. Characterization of the Mechanisms Underpinning Carbapenem Resistance in a Tertiary Urology Clinical Hospital - a Pilot Study. Romanian Journal of Urology. 2019;18(4):22-25. Disponibil la: <http://revista-urologia.ro/wp-content/uploads/2020/09/Characterization-of-the-Mechanisms-Underpinning-Carbapenem-Resistance-in-a-Tertiary-Urology-Clinical-Hospital-a-Pilot-Study.pdf>
6. **Preda M**, Holban AM, Dițu LM et al. Evaluation of the antibiotic susceptibility and virulence factors production in *Staphylococcus* spp. strains used to obtain autologous vaccine. Infectio.ro. 2018;54(2):27-31 doi 10.26416/Inf.54.2.2018.1833 Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/evaluarea-sensibilitatii-la-antibiotice-si-a-unor-factori-implicati-in-virulenta-si-persistenta-la-tulpini-de-staphylococcus-spp-utilizate-in-prepararea-vaccinurilor-autologe-id-1833-cmsid-67>
7. **Preda M**. Eficiența comparativă a diverselor metode de diagnostic în identificarea stafilococilor coagulază-negativi. Infectio.ro. 2018;53(1):47. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/eficienta-comparativa-a-diverselor-metode-de-diagnostic-in-identificarea-stafilococilor-coagulaza-negativi-id-1623-cmsid-67>
8. **Preda M**, Popa GL. Microbiota intestinală – o țintă terapeutică rațională în colitele severe. Infectio.ro. 2017;52(4):11-16. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/microbiota-intestinala-o-tinta-terapeutica-rationala-in-colitele-severe-id-1376-cmsid-67>
9. Zoican OI, **Preda M**, Hainăroșie R, Zainea V, Călărășu R. Infecție cu *Pseudomonas aeruginosa* la un pacient cu particularități de anestezie și terapie intensivă din chirurgia cervicală. Infectio.ro. 2017;51(3):29-35. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/infecție-cu-pseudomonas-aeruginosa-la-un-pacient-cu-particularitati-de-anestezie-si-terapie-intensiva-din-chirurgia-cervicala-id-1200-cmsid-67>
10. Popa GL, Gheorghe SA, **Preda M**. Microbiota intestinală schimbă paradigmele în ciroza hepatică. Infectio.ro. 2017;51(3):5-9. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/microbiota-intestinala-schimba-paradigmele-in-ciroza-hepatica-id-1195-cmsid-67>
11. Popa GL, Gheorghe SA, **Preda M**, Popa MI. Microbiota intestinală schimbă paradigmele în sindromul intestinului iritabil. Infectio.ro. 2017;50(2):5-9. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/microbiota-intestinala-schimba-paradigmele-in-sindromul-intestinului-iritabil-id-901-cmsid-67>
12. Popa GL, Gheorghe SA, **Preda M**, Popa MI. The intestinal microbiota reconfigures the boundaries of knowledge. Infectio.ro. 2017;49(1):5-9. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/microbiota-intestinala-reconfigureaza-frontierele-cunoasterii-id-678-cmsid-67>
13. **Preda M**, Sima RM, Pleș L. Microbiota în obstetrică. Infectio.ro. 2017;49(1):10-12. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/infectio-ro/microbiota-in-obstetrica-id-680-cmsid-67>
14. Muntean AA, Moisoiu A, Muntean MM, Tănase A, **Preda M**, Ioghen O, Ioghen MR, Gheorghe SA, Zaharia DC, Bogdan MA, Popa MI. Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a microorganismelor

- izolate de la pacienți cu afecțiuni bronho-pulmonare, în Institutul „Marius Nasta”, în 2015. Infectio.ro. 2016;47(3):24-37. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/sensibilitatea-la-antibiotice-si-chimioterapice-a-microorganismelor-izolate-de-la-pacienti-cu-afectiuni-bronhopulmonare-in-institutul-marius-nasta-in-2015-id-111-cmsid-67>
15. Gheorghe SA, **Preda M**, Popa MI. Prevenirea complicațiilor infecțioase la pacienții cu picior diabetic. Medic.ro. 2016;111(suppl3):66-69. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/medic-ro/prevenirea-complicatiilor-infectioase-la-pacientii-cu-picior-diabetic-id-324-cmsid-51>
 16. Gheorghe AS, **Preda M**, Popa MI. Tratamentul și prevenirea infecțiilor de tract urinar la femei - implicații în practica medicilor de familie. Medic.ro. 2016;109(1):67-72. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/medic-ro/tratamentul-si-prevenirea-infectiilor-de-tract-urinar-la-femei-implicatii-in-practica-medicilor-de-familie-id-279-cmsid-51>
 17. **Preda M**, Gheorghe AS, Popa GL. Prevenirea infecțiilor de tract urinar la bărbați prin tratarea corectă a hiperplaziei benigne de prostată. Medic.ro. 2016;109(1):78-83. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/medic-ro/prevenirea-infectiilor-de-tract-urinar-la-barbati-prin-tratarea-corecta-a-hiperplaziei-benigne-de-prostata-id-281-cmsid-51>

Lucrări prezentate la manifestări științifice în domeniul tezei de doctorat

1. **Preda M**, Serbanescu AA, Holban AM, Grumezescu AM, Mihai MM, Manolescu LCS, Popa LG, Popa MI. Effect of silver nanoparticles on biofilm produced by strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from difficult to treat infections. Lucrare prezentată oral la secțiunea Tânar Cercetător, la Congresul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, 26-28 Noiembrie 2020, ediția VIII. Lucrarea a primit premiul 1.
2. **Preda M**, Manolescu LCS, Holban AM, Ditu ML, Mihai MM, Chifiriuc MC, Popa LG, Popa MI. Virulence factors produced by *Escherichia coli* isolated in recurrent urinary tract infections. Lucrare prezentată poster la Congresul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, 26-28 Noiembrie 2020, ediția VIII.
3. Serbanescu AA, **Preda M**, Holban AM, Grumezescu AM, Mihai MM, Manolescu LCS, Lazar V, Popa GL, Popa MI. Effect of silver nanoparticles on multidrug resistant Gram-negative bacterial strains evaluated by determination of minimum inhibitory concentration. Lucrare prezentată poster la Congresul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, 26-28 Noiembrie 2020, ediția VIII.
4. Gheorghe SA, **Preda M**, Dragomir RD, Cazacu I, Bogdan S. *A new actor on the oncology scene: The microbiome*. Speaker la OncoHelp Winter School - “Cancer immunotherapy”, ediția 3, Timișoara, România, 20-22 Februarie 2020
5. **Preda M**, Gheorghe AS, Holban AM, Dițu LM, Mihai MM, Manolescu CSL, Popa GL, Popa MI. Biofilm and soluble virulence factors produced by *Staphylococcus* spp. strains isolated from skin microbiota in people with acne, prezentare poster și orală susținută la Congres MicrobiotaMi, Milano, Februarie 2020
6. **Preda M**, Danciulescu O, Ditu ML, Holban, Serbanescu AA, Popa MI. Soluble virulence factors in *Staphylococcus* spp. isolated from skin infections. Lucrare susținută oral în secțiunea Premiul Tânărului Cercetător (Specialități Preclinice). Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 7, București, România, 10-12 octombrie 2019, (Poster ID 200); abstract publicat suplimentul Mădica J Clin Med, 2019;14Suppl:12, ISSN 2501-6903
7. Jipa M, Muntean MM, Muntean AA, **Preda M**, Popa GL, Dragomirescu CC, Popa MI. Phenotypic and genotypic detection methods for colistin resistance in Gram negative bacteria. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 7, București, România, 10-12 octombrie 2019, (Poster ID 253); abstract publicat în suplimentul Mădica J Clin Med, 2019;14Suppl:57, ISSN 2501-6903
8. **Preda M**, Senteș M, Muntean MM, Muntean AA, Dragomirescu CC, Popa MI. Slow decreasing penicillin resistance in *Staphylococcus* spp. strains isolated from difficult to treat infections. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 7, București, România, 10-12 octombrie 2019, (Poster ID 199); abstract publicat în suplimentul Mădica J Clin Med, 2019;14Suppl:54, ISSN 2501-6903
9. **Preda M**, Holban AM, Ditu ML, Muntean MM, Muntean AA, Popa GL, Dragomirescu CC, Popa MI. Soluble virulence factors and biofilm production in bacterial strains isolated from difficult-to-treat infections. Secțiunea Poster, Titlul sesiunii: Biofilm formation during infection, Numărul prezentării: P0562, The 29th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Olanda, 13–16 aprilie 2019
10. Muntean AA, Muntean MM, **Preda M**, Cristea D, Ciontea S, Popa GL, Dragomirescu CC, Popa MI. Phenotypic detection of carbapenemase production in Gram-negative bacilli included in the ESKAPE pathogens. Secțiunea Poster, Titlul sesiunii: Carbapenemases around the globe, Numărul prezentării: P1296, The 29th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Olanda, 13–16 aprilie 2019
11. Taftă SA, **Preda M**, Manolescu LCS, Popa GL, Popa MI. Genetic characteristics of *Escherichia coli* and

- mechanisms involved in persistent urinary tract infections. MEDICS, 11-14 aprilie 2019, București, România
12. **Preda M**, Muntean MM, Muntean AA, Dragomirescu CC, Popa MI, Chersulick E. Perspectives in the treatment of persistent infections: autologous bacterial vaccine. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mădica J Clin Med, 2018;13(16):13, ISSN 2501-6903, (Oral Presentation ID 162, Secțiunea Premiul Tânărul Cercetător)
 13. Muntean MM, Muntean AA, **Preda M**, Sandu I, Toma Dumitrescu C, Jinga V, Popa MI. Month-long analysis of resistance profiles and carbapenemase production among isolates from urinary tract infections. Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Congress, 6th edition, Bucharest, June 7-9, 2018, Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mădica J Clin Med, 2018;13(16):14, ISSN 2501-6903 (Oral Presentation ID 190, Secțiunea Premiul Tânărul Cercetător)
 14. Gogu AA, **Preda M**, Popa MIG, Popa MI. Microcalorimetric bacterial identification for periprosthetic knee infection. MEDICS. 19-22 Aprilie 2018, București, abstract publicat în cartea de abstracte a congresului ISSN 2501-3882
 15. Muntean AA, Moisoiu A, Florea MM, Huhu MR, Ioghen OC, Gheorghe AS, Tanase AG, Dumitrache AM, **Preda M**, Zaharia DC, Bogdan MA, Popa MI. Antibiotic susceptibility profiles of potential respiratory pathogens in samples taken from inpatients of the „Marius Nasta” Institute in Romania. European Update Congress in Pneumology - Pneumo Update Europe, ediția 2, Budapesta, June 2015
 16. Muntean AA, Moisoiu A, Florea MM, Huhu MR, Ioghen OC, Gheorghe AS, Tănase AG, Dumitrache AM, **Preda M**, Zaharia DC, Bogdan MA, Popa MI, The incidence and antibiotic susceptibility profile of ESKAPE pathogens in respiratory samples collected in a tertiary center for pulmonary medicine: a retrospective analysis for 2013, lucrare prezentată poster la Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția a treia, București, 28-30 mai 2015, abstract publicat în suplimentul revistei Mădica J Clin Med, 2015;10:120, ISSN 1841-9038

Capitole publicate în domeniul tezei de doctorat:

1. Popa GL, Muntean AA, **Preda M**, Muntean MM, Popa MI, Diagnosticul de laborator în infecțiile bacteriene în Tratat de boli infecțioase, Volum 1, Editura Medicală, 2020
2. **Preda M**, Mihai MM, Oțelea TC, Popa MI, Holban AM, Effects of coffee on intestinal microbiota, immunity and disease, in book: Caffeinated and Cocoa Based Beverages, Elsevier, January 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-815864-7.00012-X ISBN 978-0-12-815864-7
3. Popa GL, **Preda M**, Popa MI, Microbiomul tractului genital inferior în Tratat de patologie a tractului genital inferior, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2018
4. Popa GL, **Preda M**. Teste de identificare având la bază diferite caractere biochimice ale bacteriilor și fungilor, în Popa MI, Diagnosticul de laborator în microbiologie. Editura Renaissance, București, 2014

Participarea în proiecte de cercetare (naționale, internaționale)

1. Grant competiție Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, proiect *Molecular characterization of the antimicrobial resistance patterns of bacterial isolates recovered from difficult to treat infections*, Service du Bacteriologie, Research Unit EA7361, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Paris, France

Lucrări din domeniul bolilor infecțioase

Articole publicate în jurnale de specialitate în domeniul bolilor infecțioase

1. Manolescu LSC, Boeru C, Caruntu C, Dragomirescu CC, Goldis M, Jugulete G, Marin M, Popa GL, **Preda M**, Radu MC, Popa MI. A Romanian experience of syphilis in pregnancy and childbirth. Midwifery. 2019;78:58-63 doi: 10.1016/j.midw.2019.07.018. **IF: 1.778** Disponibil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0266613819301950>
2. Benga AT, **Preda M**. HPV infection and immunization implementation strategies. Infectio.ro. 2018;54(2):17-20 10.26416/Inf.54.2.2018.1830. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/infectia-cu-virusul-papiloma-uman-si-strategii-de-implementare-a-imunizarii-id-1830-cmsid-67>
3. Sima MR, **Preda M**, Zamfir AM, Manolescu LCS, Pleș L, Popa GL, Popa MI. Hepatitis B virus infection in pregnant women – a retrospective study. Infectio.ro. 2018;54(2):24-26 doi 10.26416/Inf.54.2.2018.1832. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/infectia-cu-virusul-hepatic-b-la-gravide-un-studiu-retrospectiv-id-1832-cmsid-67>
4. Zoican OI, Hainăroșie R, **Preda M**, Zainea V, Călărășu R. Considerente particulare ale anesteziei în urgențele patologiei cervicale la consumatorii de droguri infectați cu HIV. Infectio.ro. 2017;52(4):26-30. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/considerente-particulare-ale-anesteziei-in-urgențele-patologiei-cervicale-la-consumatorii-de-droguri-infectati-cu-hiv-id-1381-cmsid-67>

5. Linares Fernández S, Marino C, **Preda M**. Participants' opinion on Antwerp Summer School on Vaccinology. Romanian Archives of Microbiology and Immunology. 2017;76(3-4):188-192. Disponibil: https://roami.ro/wp-content/uploads/2019/08/RAMI_3_2017.pdf
6. Crețu CM, **Preda M**, Mihăilescu P, Popescu F, Berghea CE, Cristodulo T, Popa GL. Overview on toxocarasis: clinical and laboratory diagnosis in presumed cases with negative ELISA. Romanian Archives of Microbiology and Immunology. 2017;76(2):108-114. Disponibil la: https://roami.ro/wp-content/uploads/2019/08/RAMI_2_2017.pdf
7. Crețu CM, **Preda M**, Mihăilescu P, Popescu F, Berghea CE, Popa GL. Limitele diagnosticului de laborator în toxocaroză umană. Infectio.ro. 2017;50(2):22-25. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/limitele-diagnosticului-de-laborator-in-toxocaroz-a-umana-id-905-cmsid-67>
8. Gheorghe SA, **Preda M**, Popa GL, Popa MI. Tuberculosis, 135 years after the discovery of Koch's bacillus. Infectio.ro. 2017;49(1):25-27. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/tuberculoza-dupa-135-de-ani-de-la-descoperirea-bacilului-koch-id-684-cmsid-67>
9. Popa GL, Gheorghe SA, **Preda M**, Popa MI. Infecții intestinale ale epocii moderne: actualități privind formele severe de diaree provocate de *Clostridium difficile* și *Escherichia coli* enterohemoragic. Infectio.ro. 2016;48(4):15-20. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/infectii-intestinale-ale-epocii-moderne-actualitati-privind-formele-severe-de-diaree-provocate-de-clostridium-difficile-si-escherichia-coli-enterohemoragic-id-119-cmsid-67>
10. **Preda M**, Ceaușu E. Endocardita infecțioasă pe valvă nativă cauzată de *Candida parapsilosis* și un stafilococ coagulazo-negativ. Infectio.ro. 2016;48(4):46-49. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/endocardita-infecioasa-pe-valva-nativa-cauzata-de-candida-parapsilosis-si-un-stafilococ-coagulazo-negativ-id-125-cmsid-67>
11. **Preda M**, Gheorghe SA, Popa GL, Popa MI. Date privind prevenirea și controlul gripei la debutul unui nou sezon. Infectio.ro. 2016;47(3):5-8. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/date-privind-prevenirea-si-controlul-gripei-la-debutul-unui-nou-sezon-id-95-cmsid-67>
12. Popa GL, Gheorghe SA, **Preda M**, Popa MI. Infecții intestinale ale epocii moderne: diareea călătorului din perspectiva medicinei preventive. Infectio.ro. 2016;47(3):9-13. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/infectii-intestinale-ale-epocii-moderne-diareea-calatorului-din-perspectiva-medicinei-preventive-id-96-cmsid-67>
13. **Preda M**. Diagnosticul precoce al endocarditei infecțioase prin efectuarea examenului clinic complet. Infectio.ro. 2016;47(3):18-20. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/diagnosticul-precoce-al-endocarditei-infecioase-prin-efectuarea-examenului-clinic-complet-id-98-cmsid-67>
14. Gheorghe AS, **Preda M**, Popa GL. Tinea pedis – noțiuni de diagnostic, tratament și modalități de prevenție utile în practica medicinei de familie. Medic.ro. 2016;113(5):80-82. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/medic-ro/tinea-pedis-notiuni-de-diagnostic-tratament-si-modalitati-de-preventie-utile-in-practica-medicinei-de-familie-id-369-cmsid-51>
15. Popa GL, **Preda M**, Gheorghe SA, Popa MI. Infecțiile intestinale ale epocii moderne: diareea călătorului prin ochiul clinicianului. Infectio.ro. 2016;46(2):5-9. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/infectii-intestinale-ale-epocii-moderne-diareea-calatorului-prin-ochiul-clinicianului-id-85-cmsid-67>
16. **Preda M**. Date privind actualitatea endocarditei infecțioase. Infectio.ro. 2016;46(2):10-13. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/date-privind-actualitatea-endocarditei-infecioase-id-86-cmsid-67>
17. Huhu MR, Butoi ML, Georgescu I, **Preda M**, Ioghen OC, Stănescu M, Popa MI, Pleșca DA. Vaccinarea încotro? Studiu retrospectiv într-o clinică de pediatrie. Infectio.ro. 2016;46(2):22-26. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/vaccinarea-incotro-studiu-retrospectiv-intr-o-clinica-de-pediatrie-id-88-cmsid-67>
18. Gheorghe AS, **Preda M**, Popa GL, Popa MI. Considerații și perspective asupra actualei strategii de vaccinare anti-pertussis. Infectio.ro. 2016;46(2):37-39. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/consideratii-si-perspective-asupra-actualei-strategii-de-vaccinare-antipertussis-id-91-cmsid-67>
19. **Preda M**, Pavelescu C, Diaconu C. Evoluția unui abces pulmonar. Infectio.ro. 2016;45(1):28-32. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/evolutia-unui-abces-pulmonar-id-80-cmsid-67>
20. Popa GL, **Preda M**, Gheorghe AS, Popa MI. Infecțiile intestinale ale epocii moderne: diareea călătorului, prin lupa microbiologului. Infectio.ro. 2016;45(1):5-10. Disponibil la: <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/infectii-intestinale-ale-epocii-moderne-diareea-calatorului-prin-ochiul-clinicianului-id-85-cmsid-67>
21. Popa GL, Gheorghe AS, **Preda M**, Popa MI. Experiența recentă a Belgiei referitoare la difterie și necesitatea luării unor măsuri de precauție globale pentru a preîntâmpina viitoare cazuri fatale. Infectio.ro.

- 2016;45(1):25-27. Disponibil la: <https://www.medicub.ro/reviste/infectio-ro/experienta-recenta-a-belgiei-referitoare-la-difterie-si-necesitatea-luării-masuri-de-precautie-globale-pentru-a-preintampina-viitoare-cazuri-fatale-id-79-cmsid-67>
22. Stan M, **Preda M**, Gheorghe AS, Popa GL. Polimorfismul infecției cu Citomegalovirus la sugar. Infectio.ro. 2016;45(1):41-44. Disponibil la: <https://www.medicub.ro/reviste/infectio-ro/polimorfismul-infectiei-cu-citomegalovirus-la-sugar-id-83-cmsid-67>
23. **Preda M**, Gheorghe SA, Popa MI. Infecțiile în hipertensiunea arterială: o posibilă contribuție etiologică. Medic.ro. 2016;110(suppl2):58-61. Disponibil la: <https://www.medicub.ro/reviste/medic-ro/infectiile-in-hipertensiunea-arteriala-o-posibila-contributie-etiologicala-id-293-cmsid-51>

Lucrări prezentate la manifestări științifice în domeniul bolilor infecțioase

1. Dumitru C, **Preda M**, Manolescu LCS, Popa GL, Popa MI. The impact of medical training on the level of antibiotic knowledge and behaviour of medical nurses students. ESCAIDE (European Scientific Conference on Applied Infectious Diseases Epidemiology), Stockholm, Suedia, 27-29 Noiembrie 2019
2. Popa GL, Manolescu CLS, **Preda M**, Popa MI. Train the future trainers in the fight against antimicrobial resistance. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 7, București, România, 10-12 octombrie 2019, (Poster ID 183); abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2019;14Suppl:88, ISSN 2501-6903
3. Radu CM, **Preda M**, Boeur CA, Marin ML, Goldis M, Manolescu LSC, Popa GL, Popa MI. Hepatitis B virus infection, still an important problem in Romania. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 7, București, România, 10-12 octombrie 2019, (Poster ID 35); abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2019;14Suppl:62, ISSN 2501-6903
4. Pintilie AR, Popa GL, Mladin AM, Taftă SA, **Preda M**, Manolescu LCS, Muntean MM, Muntean AA, Popa MI. Knowledge about toxoplasmosis among pregnant women in Romania. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2018;13(16):65, ISSN 2501-6903; (Poster ID 105)
5. Sima RM, **Preda M**, Zamfir AM, Manolescu LCS, Popa GL, Popa MI. The importance of properly investigating pregnancies in order to early detect HBV infection and prevent mother-to-child transmission. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2018;13(16):77, ISSN 2501-6903; (Poster ID 166)
6. **Preda M**, Muntean MM, Muntean AA, Popa DB, Manolescu LCS, Popa GL, Popa MI. Antibiotic knowledge of medical nurse students from first to last faculty year. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2018;13(16):78, ISSN 2501-6903; (Poster ID 168)
7. Nadrag C, Suci G, Matei D, Conu R, Suci I, Zaharia C, Manolescu L, **Preda M**, Popa G, Popa MI. An informational platform for preventive healthcare: TORCH. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2018;13(16):85, ISSN 2501-6903; (Poster ID 210)
8. Suci G, Pasat A, Balaceanu C, Manolescu L, **Preda M**, Popa MI. IoT Platform for Enhancing the Quality of Life: ESTABLISH. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, (Poster ID 227); abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2018;13(16):90, ISSN 2501-6903
9. Hainăroșie R, Mladin AM, Zoican OI, Pintilie AR, **Preda M**, Zainea V, Popa MI. Endoscopic approach of nasopharyngeal angiofibroma. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2018;13(16):104, ISSN 2501-6903; (Poster ID 104)
10. Manolescu L, Boeru C, Radu MC, Goldis M, Popa GL, Dragodan A, **Preda M**, Popa MI. Infection with *Treponema pallidum* in pregnant women from Ploiesti, Romania. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2018;13(16):33-34, ISSN 2501-6903; (Poster ID 11)
11. Popa GL, **Preda M**, Popa MIG, Popa MI. To prevent epidemics and pandemics through Science in Society actions in research. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 6, București, România, 7-9 Iunie 2018, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2018;13(16):44, ISSN 2501-6903, (Poster ID 207)
12. Popa GL, Moisoiu A, Gheorghe AS, **Preda M**, Ioghen OC, Popa MI. Characteristics of patients with pulmonary multidrug resistant tuberculosis. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):104, ISSN 2501-6903

13. Popa GL, Moisoiu A, **Preda M**, Gheorghe AS, Ioghen MR, Popa MI. The picture of pulmonary tuberculosis in young patients. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):104, ISSN 2501-6903
14. Popa GL, **Preda M**, Crețu CM. The importance of western blot technique in toxocarasis serological diagnosis. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):31, ISSN 2501-6903
15. Manolescu LSC, Boidache L, Popa GL, Dragomirescu CC, **Preda M**, Popa MI. Data on opinions and attitudes toward influenza vaccination in health professionals from Bucharest. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):93, ISSN 2501-6903
16. Popa GL, Gheorghe SA, **Preda M**, Popa MIG, Ion AV, Popa MI. Who is responsible for communicating public health information? An application to pandemic preparedness. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):30, ISSN 2501-6903
17. Manolescu LSC, Alecu DR, Popa GL, Dragomirescu CC, **Preda M**, Popa MI. The level of knowledge and understanding the use of HPV vaccine in medical students from Bucharest. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):94, ISSN 2501-6903
18. **Preda M**, Gheorghe SA, Popa GL, Popa MI, Nica M, Ceaușu EI. The importance of microbiological diagnosis in supporting the recommendations of guidelines regarding the antibiotic susceptibility of germs involved in the aetiology of infective endocarditis. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):32, ISSN 2501-6903
19. Ioghen MR, Ioghen OC, Gheorghe SA, **Preda M**, Popa MI. Sharing medical information and advice on social media among romanian pregnant women and mothers. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):89, ISSN 2501-6903
20. Moisoiu A, Popa GL, Gheorghe AS, **Preda M**, Popa MI. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a national reference center – one-year retrospective study. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 5, București, Mai 2017, abstract publicat în suplimentul Mædica J Clin Med, 2017;12(15):98, ISSN 2501-6903
21. Popa MI, Popa GL, **Preda M**, Gheorghe AS, Niță AF, Huhu MR, Ioghen OC. Awareness and practices of pregnant women from Romania towards vaccination and other prevention methods for congenital rubella syndrome. ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), ediția 27, Viena, Aprilie 2017 (Prezentare orală OS058)
22. Popa MI, Cretu CM, Janta D, Popa GL, Popa C, Tamarozzi F, Petrutescu M, Mastalier B, Mihailescu P, Gheorghe AS, **Preda M**, Casulli A. Taking action to increase the public knowledge and epidemiological data on neglected infectious diseases: experience from the HERACLES project in Romania. ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), ediția 27, Viena, Aprilie 2017 (Prezentare orală OS0894)
23. Moisoiu A, Gheorghe AS, **Preda M**, Muntean MM, Muntean AA, Popa GL, Popa MI. Resistance patterns of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains – a seven-year retrospective study from Romania. ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), ediția 27, Viena, Aprilie 2017 (poster EP0418)
24. Popa GL, Gheorghe AS, **Preda M**, Niță AF, Ioghen OC, Huhu MR, Manolescu L, Popa MI. Exposure to risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women from Romania. ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), ediția 27, Viena, Aprilie 2017 (poster P0802)
25. Bidea A, Simion I, **Preda M**, Gheorghe SA, Date privind portajul microbial la nivel nazal și faringian în cazul studenților Facultății de Medicină, 2016. Congresul Național pentru Studenți și Tineri Medici, ediția XX, București, România. Abstract publicat în cartea de abstracte a congresului
26. **Preda M**, Gheorghe AS, Nita AF, Ioghen OC, Huhu MR, Popa GL, Popa MI, The compliance rate to the National Immunization Program Schedule in Romania – defining causes and means of improvement, poster prezentat la ESCAIDE (European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology), 28-30 Noiembrie, 2016, Stockholm, Suedia. Abstract (ID 374) publicat în cartea de abstracte la pagina 126
27. Gheorghe AS, Popa GL, Niță AF, **Preda M**, Huhu MR, Ioghen OC, Popa MI, 2016, A cross-sectional survey among Romanian pregnant women regarding attitudes and knowledge about rubella, lucrare prezentată poster la Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 4, București 2-4 iunie 2016, abstract publicat în Mædica J Clin Med, 2016;11:21-22, ISSN 1841-9038
28. Popa GL, Gheorghe SA, **Preda M**, Popa MG, Popa MI, 2016, Data regarding the distribution of seasonal 2015-2016 influenza vaccines among family doctors from the South of Romania, lucrare prezentată poster

- la Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 4, București 2-4 iunie 2016, abstract publicat în *Mædica J Clin Med*, 2016;11:36-37, ISSN 1841-9038
29. **Preda M**, Nica M, Gheorghe SA, Popa GL, Popa MI, Ceaușu E, 2016, Infective endocarditis, isolated germs and their susceptibility to antibiotics, lucrare prezentată poster la Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 4, București 2-4 iunie 2016, abstract publicat în *Mædica J Clin Med*, 2016;11:101, ISSN 1841-9038
 30. Popa GL, **Preda M**, Gheorghe SA, Huhu MR, Ioghen OC, Niță AF, Popa MI, 2016, The role of the family doctor in increasing the compliance to the immunization program, lucrare prezentată poster la Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 4, București 2-4 iunie 2016, abstract publicat în *Mædica J Clin Med*, 2016;11:33-34, ISSN 1841-9038
 31. Niță AF, Huhu MR, Hagiu DP, **Preda M**, Ioghen OC, Popa MI, 2016, Influenza and seasonal influenza vaccine – where do we stand?, lucrare prezentată poster la Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 4, București 2-4 iunie 2016, abstract publicat în *Mædica J Clin Med*, 2016;11:120-121, ISSN 1841-9038
 32. Popa MI, Stefanescu M, Butoi ML, Ioghen OC, **Preda M**, Pleșca DA, 2016, Risk factors for respiratory tract infections in infants, lucrare prezentată poster la Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția 4, București 2-4 iunie 2016, abstract publicat în *Mædica J Clin Med*, 2016;11:125, ISSN 1841-9038
 33. Butoi ML, Huhu M, **Preda M**, Georgescu I, Ioghen O, Pleșca D, Stefanescu M, Popa MI, 2016, The vaccination issue - who is responsible? Retrospective study on 278 infants hospitalized in a University Center in Bucharest, lucrare prezentată oral la 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors (MedEspera), Chișinău, Republica Moldova, 12-14 mai 2016, abstract publicat în cartea conferinței, p. 75 (premiul 1 la categoria Sănătate Publică) ISBN 978-9975-3028-4-5
 34. Cojocaru A, **Preda M**, Gheorghe AS, Popa MIG, Ionescu A, Popa GL, Popa MI, 2016, The importance of correct knowledge on vaccination, in Romania, lucrare prezentată poster la MEDICS (Medical International Conference for Students), București 14-17 aprilie 2016, abstract publicat în cartea conferinței, pag. 84 ISSN 2501-3882
 35. Popa GL, Gheorghe AS, **Preda M**, Huhu MR, Ioghen OC, Popa MI. Listeriosis attitudes and knowledge in pregnant women from Romania, lucrare prezentată poster la ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), ediția 26, Amsterdam, Aprilie 2016 (poster EV0846)
 36. Popa GL, Popa MI, Popa AC, Constantin C, Dragomirescu CC, Jantă DG, Mastalier B, Mihăilescu P, Petruțescu M, Gheorghe AS, **Preda M**, Crețu CM. Cystic echinococcosis, a neglected disease to be better investigated in a rural area of Romania, lucrare prezentată poster la ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), ediția 26, Amsterdam, Aprilie 2016 (poster EV0818)
 37. Gheorghe AS, **Preda M**, Niță AF, Popa GL, Popa MI. Awareness of Toxoplasmosis among pregnant women in Romania – a cross-sectional study, lucrare prezentată oral la Congress for Students in Biosanitary Research, ediția a doua, Granada, Spania. Martie 2016 (premiul pentru cea mai bună prezentare)

Capitole scrise în domeniul microbiologiei și al bolilor infecțioase

1. **Preda M**, Mihai MM, Șerbănescu AA, Popa MI, Holban AM, Natural fibres in beverages packaging, in book *Trends in beverage packaging*, Elsevier, January 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-816683-3.00014-1 ISBN 9780128166833
2. Popa MI, Popa GL, **Preda M**, Diagnosticul de laborator în infecțiile produse de *Bacillus anthracis*, în Popa MI, Diagnosticul de laborator în microbiologie. Editura Renaissance, București, 2014
3. Popa GL, **Preda M**. Genul *Enterobius*, în GL Popa, Parazitologie Medicală. Editura Renaissance, București, 2014