

**Evgheni GRUȘAC, Svetlana PROTOPOP,
Silvia STRATULAT, Ala AMBROS,
Veronica SARDARI**

Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemitanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).13](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).13)

ROLUL MICROBIOTEI INTESTINALE ÎN CANCERUL COLORECTAL

Rezumat

Cancerul tractului digestiv reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în Republica Moldova, cu o incidență și mortalitate în creștere în ultimele decenii. Cancerul colorectal se numără printre cele mai frecvente cancere, ocupând locul trei în statistica mortalității prin cancer. Dezechilibrul în compoziția microbiotei intestinale (disbioza) a fost asociat cu dezvoltarea bolilor intestinale, inclusiv a cancerului colorectal. A fost realizată o analiză a literaturii din perioada 2010–2025, cu utilizarea a 35 de articole din bazele de date ScienceDirect, PubMed Central, Biomed Central, MedScape și Google Scholar. Dieta umană contemporană conține multe alimente supuse procesării termice intense, cum ar fi prăjirea, coacerea și afumarea, cu un conținut ridicat de produși finali ai glicării avansate (AGEs), care conduc la disbioză intestinală prin reducerea bacteriilor zaharolitice Ruminococcaceae și *Alloprevotella* producătoare de acizi grași cu lanț scurt (SCFA), și creșterea celor patogene *Disulfovibrio* și *Bacteroides*. În primul rând, disbioza generată de AGEs reduce producerea de SCFAs, în special a butiratului, care are efecte antiinflamatorii, antitumorale și prokinetice. În al doilea rând, bacteriile patogene induc formarea substanțelor cancerigene, cum ar fi toxinele bacteriene și metabolizii carbohidraților, proteinelor, colesterolului și ai acizilor biliari. În al treilea rând, bacteriile patogene scad sinteza, metabolizarea și asimilarea vitaminelor K2 (menachinona), B7 (biotina), B12 (cobalamina), B9 (acidul folic), B3 (niacina), B5 (acidul pantotenic), B6 (piridoxina), B2 (riboflavina) și B1 (tiamina). În concluzie, dieta cu un conținut redus de AGEs, în asociere cu simbioticele, probioticele, prebioticele și transplantul maselor fecale sunt metode promițătoare în prevenirea cancerului colorectal.

Cuvinte-cheie: cancer, AGEs, microbiotă, disbioză, SCFAs, vitamina K

Summary

The role of intestinal microbiota in colorectal cancer

Digestive tract cancer is a major public health problem in the Republic of Moldova, with increasing incidence and mortality rates in recent decades. Colorectal cancer is among the most common types of cancer, ranking third in cancer-related mortality statistics. An imbalance in the composition of the intestinal microbiota (dysbiosis) has been associated with the development of intestinal diseases, including colorectal cancer. A literature review was conducted covering the period from 2010 to 2025, using 35 articles sourced from ScienceDirect, PubMed Central, BioMed Central, Medscape, and Google Scholar. The contemporary human diet contains many foods subjected to intense thermal processing such as frying, baking, and smoking, with a high content of advanced glycation end products (AGEs). These compounds lead to intestinal dysbiosis by reducing saccharolytic bacteria such as Ruminococcaceae and *Alloprevotella*, which produce short-chain fatty acids (SCFAs), and by increasing pathogenic bacteria like *Desulfovibrio*

and *Bacteroides*. Firstly, dysbiosis, generated by AGEs, reduces SCFAs production, especially of butyrate, which has anti-inflammatory, antitumor, and prokinetic effects. Secondly, pathogenic bacteria induce the formation of carcinogenic substances such as bacterial toxins and metabolic by-products of carbohydrates, proteins, cholesterol, and bile acids. Thirdly, pathogenic bacteria reduce the synthesis, metabolism, and assimilation of vitamins such as K2 (menaquinone), B7 (biotin), B12 (cobalamin), B9 (folic acid), B3 (niacin), B5 (pantothenic acid), B6 (pyridoxine), B2 (riboflavin), and B1 (thiamine). In conclusion, a diet low in AGEs, along with synbiotics, probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation, are promising methods for colorectal cancer prevention.

Keywords: cancer, AGEs, microbiota, dysbiosis, SCFAs, vitamin K

Резюме

Роль кишечной микрофлоры при колоректальном раке

Рак желудочно-кишечного тракта является серьёзной проблемой общественного здравоохранения в Республике Молдова, с растущими показателями заболеваемости и смертности за последние десятилетия. Колоректальный рак входит в тройку самых распространённых онкологических заболеваний и занимает третье место по уровню смертности от рака. Дисбиоз, то есть нарушение состава кишечной микрофлоры, связан с развитием кишечных заболеваний, включая колоректальный рак. Был проведён анализ литературы за период 2010–2025 гг., включающий 35 научных статей из баз данных ScienceDirect, PubMedCentral, BioMedCentral, Medscape и Google Scholar. Современный рацион человека включает множество продуктов, подвергшихся интенсивной термической обработке, такой как жарка, выпечка и копчение, содержащих высокие уровни конечных продуктов гликирования (AGEs). Эти соединения вызывают кишечный дисбиоз за счёт снижения численности сахаролитических бактерий, таких как Ruminococcaceae и *Alloprevotella*, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), и увеличения количества патогенных бактерий, таких как *Desulfovibrio* и *Bacteroides*. Во-первых, дисбиоз, вызванный AGEs, снижает выработку SCFAs, особенно бутирата, обладающего противовоспалительными, противоопухолевыми и прокинетиическими свойствами. Во-вторых, патогенные бактерии способствуют образованию канцерогенных веществ – бактериальных токсинов и метаболитов углеводов, белков, холестерина и желчных кислот. В-третьих, патогенные бактерии уменьшают синтез, метаболизм и всасывание витаминов K2 (менахинона), B7 (биотина), B12 (кобаламина), B9 (фолиевой кислоты), B3 (ниацина), B5 (пантотеновой кислоты), B6 (пиридоксина), B2 (рибофлавина) и B1

(тиамина). Таким образом, рацион с низким содержанием AGEs, в сочетании с использованием синбиотиков, пробиотиков, пребиотиков, а также трансплантация фекальной микробиоты являются перспективными методами профилактики колоректального рака.

Ключевые слова: рак, AGEs, микробиота, дисбиоз, SCFAs, витамин K

Introducere

Cancerul rămâne una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la nivel global. Într-un studiu realizat de Bray, Freddie et al. (2013) s-a demonstrat că aproximativ unul din cinci bărbați sau una din cinci femei va dezvolta cancer de-a lungul vieții, iar unul din nouă bărbați și una din 12 femei va deceda din cauza acestei boli. Într-un alt studiu publicat în revista *One Health & Risk Management* a fost analizată evoluția mortalității prin cancer în perioada 1965–2018. După o creștere a mortalității în anii '70–'80, s-a observat o scădere aparentă în anii '90, urmată de o reluare a creșterii începând cu anii 2000. Această tendință ascendentă este atribuită, în principal, creșterii mortalității prin cancer pulmonare, mamar și intestinale, în special la grupele de vârstă mai înaintate [4; 22]. Dezechilibrul în compoziția microbiotei intestinale (disbioza) a fost asociat cu dezvoltarea bolilor intestinale, inclusiv a cancerului colorectal [12]. Aceste date subliniază necesitatea implementării unor strategii eficiente de prevenție, diagnostic precoce și tratament adecvat pentru a reduce povara cancerului colorectal.

Scopul cercetării constă în elucidarea mecanismelor prin intermediul cărora disbioza intestinală generată de produșii finali ai glicării avansate influențează dezvoltarea cancerului, pentru identificarea unor abordări inovative de prevenire, diagnostic și tratament al cancerului colorectal.

Materiale și metode

A fost realizată o analiză a literaturii din perioada 2010–2025, cu utilizarea a 35 de articole din bazele de date ScienceDirect, PubMed Central, Biomed Central, MedScape și Google Scholar la solicitarea următoarelor cuvinte-cheie: microbiotă, cancer, vitamine, AGEs, acizi grași cu lanț scurt (SCFAs), disbioză.

Criteriile care au stat la baza includerii surselor bibliografice au fost: relevanța informațiilor prezentate, actualitatea publicațiilor, relevanța față de tema analizată și perioada de apariție a acestora. La tema dată am analizat surse scrise în limbile română, engleză și rusă.

Criterii de excludere a surselor bibliografice: studii clinice cu rezultate neconcludente, publicații cu acces închis.

Rezultate și discuții

Microbiota colonică umană reprezintă o comunitate microbială vastă și complexă. În total, au fost identificate peste 1900 de specii bacteriene, dintre care multe nu au fost încă cultivate, aproximativ 160 de specii fiind regăsite în intestinul fiecărui individ. Microbiota intestinală contribuie substanțial la metabolismul uman prin furnizarea de enzime care nu sunt codificate de genomul uman, cum ar fi cele implicate în descompunerea polizaharidelor, polifenolilor și în sinteza vitaminelor [26]. Flora bacteriană intestinală comensală joacă un rol extrem de important în menținerea integrității membranei intestinale, asigură protecția față de agenții patogeni, reglează răspunsurile imune, sinteza vitaminelor și, nu în ultimul rând, îndeplinește funcții metabolice [13]. În mare parte, flora comensală benefică a intestinului este alcătuită din următoarele filumuri: Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Fusobacteria [7; 30].

Microbiota intestinală își exercită multiplele efecte reglatoare prin intermediul unei diversități impresionante de metaboliți microbieni. Dintre aceștia pot fi menționați acizii grași cu lanț scurt (SCFAs). Cei mai abundenți SCFAs din materiile fecale sunt acetatul, propionatul și butiratul. Toți acești SCFAs îndeplinesc roluri distincte, dar esențiale pentru organismul uman, precum furnizarea de energie pentru colonocite, reglarea metabolismului glucozei și al lipidelor, menținerea integrității barierei intestinale, modularea răspunsului imun și inducerea apoptozei celulelor canceroase, în special la nivelul colonului [26]. Cea mai mare parte de acizi grași cu lanț scurt este sintetizată de Bacteroides, Firmicutes și unele Clostridii [23].

O altă categorie de metaboliți microbieni este reprezentată de acizii biliari secundari care sunt produși în intestin din cei primari, un rol-cheie în acest proces aparținându-i 7-alfa-dehidroxilazei sărurilor biliare. Expresia acestei enzime a fost identificată la Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Lactobacillus și Listeria [26]. Acizii biliari secundari rezultați, atunci când producerea lor este exagerată, stimulează procesele de proliferare, inhibă apoptoza, induc instabilitatea genomică și activează căile specifice de semnalizare, și anume, calea proteinkinazelor activate de mitogeni (MAPK) și calea fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K), contribuind la dezvoltarea cancerului colorectal [17].

În urma fermentării aminoacizilor și proteinelor sub acțiunea florei intestinale în colon se obțin amine, aminoacizi cu lanț ramificat, sulfuri, nitrați, amoniac, hidrogen sulfurat, care pot stimula creșterea bacteriilor sulfo-reducătoare, precum *Desulfovibrio* și *Desulfomonas* spp. [2]. Fermentarea aminoacizi-

lor aromatici ca tirozina, triptofanul și fenilalanina conduce la formarea produșilor potențial bioactivi, cum ar fi acidul fenilacetic, fenolii, indolii și p-crezolul. Acești metaboliți au efect direct cancerigen și toxic prin afectarea ADN-ului și efecte inflamatorii [3; 6; 21].

Într-un studiu, Magnusdottir et al. [19] au analizat genomurile a 256 de bacterii intestinale comune, identificând căile biosintetice pentru opt vitamine: H (biotina), B12 (cobalamina), B9 (acidul folic), PP (niacina), B5 (acidul pantotenic), B6 (piridoxina), B2 (riboflavina) și B1 (tiamina). Studiul a identificat că riboflavina și niacina au fost sintetizate de aproximativ 160 din speciile analizate. Peste 90% dintre Bacteroidetes erau producătoare de vitaminele grupei B, cu excepția vitaminei B12, iar toate Fusobacteriile puteau produce vitamina B12. Mai mult, autorii au identificat cazuri de „cross-feeding” – unele bacterii produc vitamine pe care altele le consumă [19]. De menționat că nivelurile ridicate de vitamina B12 și acid folic pot scădea riscul de cancer colorectal datorită efectelor semnificative antiapoptotice și antioxidante, prin reducerea metilării ADN-ului și inducerea rezistenței la citotoxicitate [35].

Sinteza menachinonei (vitamina K2) a fost descrisă în principal la Firmicutes și Proteobacteria prin calea Men (MenA–MenI) și Firmicutes, Proteobacteria și Bacteroidetes prin calea Mqn completă [33]. Bacteriile facultativ aerobe și majoritatea bacteriilor Gram-pozitive pot utiliza numai menachinonă în sistemul lor de transport de electroni, atât oxidativ, cât și fotosintetic. De aceea, inhibitorii de menachinonă au demonstrat toxicitate selectivă asupra acestor bacterii fără alte efecte adverse. Deși vitamina K are un efect toxic asupra unor bacterii din afara tractului intestinal, mecanismele de acțiune a vitaminei K asupra microflorei intestinale nu au fost complet elucidate [15]. Studiile efectuate in vitro au arătat că toți omologii testați ai vitaminei K2 au avut un potențial ridicat de a inhiba secreția de interleukine proinflamatorii – IL-8, IL-6 și factorul de necroză tumorală alfa (TNF α) [28]. Funcțiile directe ale vitaminei K sunt asociate cu ameliorarea inflamației și a stresului oxidativ intestinal prin suprimarea expresiei nitric oxid sintazei inducibile (iNOS), ciclooxigenazei-2 (COX-2), proteinkinazei p38, factorului nuclear kappa B (NF- κ B) și a caspazei-1 [15; 34]. Vitamina K2 îmbunătățește microbiota intestinală, reglează metabolismul microbieni și stimulează dezvoltarea epitelului intestinal prin calea receptorului X al pregnanilor (PXR) [15]. În plus, vitamina K exercită efecte antiinflamatoare, imunomodulatoare și anti-tumorale indirecte, deoarece este esențială pentru sinteza unor proteine dependente de vitamina K (VKDPs) din intestin, precum proteina Gla a matricei extracelulare (MGP) și growth arrest-specific 6 (GAS6).

De menționat că studii recente sugerează implicarea acestor proteine în patogenia cancerului colorectal [15; 20].

Dieta umană contemporană conține multe alimente supuse procesării termice intense, ca prăjirea, coacerea și afumarea [31]. Astfel de alimentație conține mulți produși finali ai glicării avansate (AGEs) și conduce la disbioză intestinală prin reducerea bacteriilor zaharolitice Ruminococcaceae și Alloprevotella producătoare de acizi grași cu lanț scurt (SCFAs), precum și creșterea celor patogene *Disulfovibrio* și *Bacteroides*. Disbioza generată de alimentele procesate termic alterează permeabilitatea intestinală și reduce producerea de SCFAs, în special a butiratului, care are efecte antiinflamatorii, antitumorale și prokinetice [24]. Reducerea SCFAs conduce la creșterea pH-ului intestinal, scăderea expresiei proteinei calbindină-D9k și, implicit, la reducerea absorbției calciului [11; 32]. Calciul are un rol protector față de dezvoltarea cancerului colorectal prin reducerea semnificativă a ratei proliferării celulelor epiteliale colonice, inhibarea activității ornitin decarboxilazei implicate în mitogeneză, participarea la formarea de săruri de calciu insolubile cu acizii grași și acizii biliari, scăderea raportului dintre acizii di- și cei trihidroxilici [9]. Bacteriile sulfo-reducătoare, precum *Desulfovibrio* spp., produc sulfura de hidrogen (H₂S), un gaz cu potențial toxic. Concentrația ridicată de H₂S poate deteriora ADN-ul și poate promova inflamația cronică, contribuind la dezvoltarea cancerului colorectal [3]. Mai mult, afectarea microbiotei intestinale influențează absorbția și producerea vitaminelor cu efecte antitumorale [35]. Ca urmare, un aspect important al prevenirii primare a cancerelor colorectale îl reprezintă reducerea aportului alimentar de AGEs exogeni proveniți din alimentele procesate termic, prin substituirea acestora cu alimente crude sau preparate la temperaturi joase (fierbere, aburi) cu un conținut ridicat de antioxidanți naturali și fibre, cum ar fi legumele, fructele, cerealele integrale.

Dezvoltarea cancerului colorectal din mucoasa neafectată este un proces complex, care parcurge multe etape și începe de la leziuni preneoplazice, trece prin formarea de polipi adenomatoși și ajunge la proliferarea carcinomului, proces care poate dura aproximativ zece ani. Acesta este principalul motiv pentru care cancerul colorectal este o malignitate ce poate fi depistată prin screening. În acest context, *Fusobacterium nucleatum* a fost descoperit în mod constant în cantități mari în materiile fecale ale pacienților cu adenoame și cancer colorectal, comparativ cu persoanele sănătoase, precum și în țesuturile tumorale, comparativ cu țesuturile normale adiacente [10]. Totodată, a fost confirmată o asociere pozitivă a *Fusobacterium nucleatum* cu diabetul zaharat tip 2, stările hiperglicemice și procesele de glicare [8].

Produce alimentare cu un conținut ridicat de AGEs [31].

Aliment	AGE kU/100 g sau ml	Porția în g sau ml	AGE kU/porție
Bacon prăjit (5 min., fără ulei)	91577	13	11905
Pui cu piele, coapsă, fript	11149	90	10034
Piept de pui, pane, prăjit intens	9722	90	8750
Biscuiți (McDonald's)	1470	30	441
Unt	26480	5	1324
Ulei de măsline	11900	5	595
Ouă prăjite	2749	45	1,237

Considerând efectele negative ale disbiozei asupra metabolizării intestinale a substanțelor nutritive, vitaminelor, microelementelor și a acizilor biliari, se poate constata că transplantarea microbiotei fecale, probioticele, prebioticele și sinbioticele au un potențial impunător în prevenirea cancerului colorectal. Bacteriile probiotice reprezintă microorganisme vii care, atunci când sunt administrate în cantități adecvate, oferă un beneficiu pentru sănătatea gazdei. Prebioticele sunt oligozaharide sau ingrediente nedigerabile, fermentabile selectiv, care determină modificări specifice atât în compoziția, cât și/sau în activitatea microflorei gastrointestinale, conferind beneficii pentru sănătate. Sinbioticele reprezintă o combinație de bacterii probiotice și ingrediente prebiotice care favorizează creșterea acestora, având un efect de „sinergism”. Ele pot conjuga, metaboliza și preveni formarea substanțelor cancerigene, pot crește sinteza de SCFAs și, implicit, pot contribui la scăderea pH-ului, pot modifica expresia genelor [5; 25]. În acest context, unele studii preclinice au dovedit eficiența unor probiotice: *Bacillus polyfermenticus*, *Lactobacillus casei*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11, *Protexin*, *Lactococcus lactis* KF140; prebiotice: dextrina, inulina și mucina; sinbiotice: VSL#3+PBYP (un preparat probiotic cu mai multe tulpini bacteriene + Prebiotic 'YeastExtracts') [1; 14; 16; 18; 27]. S-a demonstrat că *Lactobacillus*, un supliment probiotic disponibil comercial, este capabil să producă glioxalază, enzima care participă la degradarea AGEs alimentari [29].

Concluzii

Prođuși finali ai glicării avansate (AGEs) din alimentație conduc la disbioză intestinală și dishomeostazie a metaboliților microbieni (scăderea sintezei de acizi grași cu catenă scurtă, creșterea producerii de acizi biliari secundari și de metaboliți proteici toxici, dereglarea sintezei unor vitamine – B12, K), aceste dereglări, la rândul lor, contribuind la dezvoltarea cancerului. În contextul cancerului colorectal, se poate constata că dieta cu un conținut scăzut de AGEs, în asociere cu transplantarea microbiotei fecale, probioticele, prebioticele și sinbioticele, poate avea un potențial profilactic semnificativ. În plus, exami-

narea bacteriologică și determinarea unor metaboliți microbieni din masele fecale pot fi propuse pentru screeningul cancerului colorectal.

Lista abrevierilor

AGEs – produși finali ai glicării avansate
 COX-2 – ciclooxigenază-2
 Cross-feeding – interacțiune metabolică între diferite specii de bacterii
 iNOS – nitric oxid sintaza inducibilă
 kU – kilounități
 MGP – proteina Gla a matricei extracelulare
 NF-κB – factorul nuclear kappa B
 p38 – protein kinaza p38
 PI3K – fosfatidilinozitol-3-kinaza
 PXR – receptorul X al pregnanilor
 SCFAs – acizi grași cu lanț scurt
 TNFα – factorul de necroză tumorală alfa
 VKDPs – proteine dependente de vitamina K

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese financiare sau nonfinanciare.

Bibliografie

- ASCHNER, M., SKALNY, A.V., GRITSENKO, V.A. et al. Role of Gut Microbiota in the Modulation of the Health Effects of Advanced Glycation End-Products (Review). In: *International Journal of Molecular Medicine* 2023; 51:44. doi:10.3892/ijmm.2023.5247
- ASHKAR, F., WU, J. Effects of food factors and processing on protein digestibility and gut microbiota. In: *J AgricFoodChem*. 2023;71(23):8685–8698. doi:10.1021/acs.jafc.3c02981
- ATTENE-RAMOS, M.S., NAVA, GM, MUELLNER, M.G. et al. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHS 74 int cells. In: *Environ Mol Mutagen*. 2010;51(5):304–314. doi:10.1002/em.20587
- BRAY, F., REN, J.S., MASUYER, E. et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. In: *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133–1145. doi:10.1002/ijc.27711
- BRUSNIC, O., ONISOR, D., BOICEAN, A. et al. Fecal microbiota transplantation: insights into colon carcinogenesis and immune regulation. In: *J Clin Med*. 2024;13(21):1–15. doi:10.3390/jcm13216578

6. CANTWELL, M., ELLIOTT, C. Nitrates, nitrites and nitrosamines from processed meat intake and colorectal cancer risk. In: *J Clin Nutr Diet*. 2017;3(4):1–4. doi:10.4172/2472-1921.100062
7. CHEN, Y., CUI, W., LI, X. et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. In: *Front Immunol*. 2021;12:1–11. doi:10.3389/fimmu.2021.716520
8. Chen, Y., Guo, T.L. Dietary advanced glycation end-products elicit toxicological effects by disrupting gut microbiome and immune homeostasis. In: *Journal of Immunotoxicology*. 2021;8(1):93–104. doi:10.1080/1547691X.2021.1959677
9. CRUZ-PIERARD, S.M., NESTARES, T., AMARO-GAHETE, F.J. Vitamin D and calcium as key potential factors related to colorectal cancer prevention and treatment: a systematic review. In: *Nutrients*. 2022;14(22):4934. doi:10.3390/nu14224934
10. DUMITRU, F.A., MICU, S., POPOIAG, R. et al. Intestinal dysbiosis – a new treatment target in the prevention of colorectal cancer. In: *J Mind Med Sci*. 2021; 8:221–228. doi:10.22543/7674.81. P221228
11. FUKUSHIMA, A., AIZAKI, Y., SAKUMA, K. Short-chain fatty acids increase the level of calbindin-D9k messenger RNA in Caco-2 cells. In: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;58(5):287–291. doi:10.3177/jnsv.58.287
12. GAO, R., GAO, Z., HUANG, L. et al. Gut microbiota and colorectal cancer. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(5):757–769. doi:10.1007/s10096-017-2941-2
13. GUAN, H., ZHANG, X., KUANG, M. et al. The gut–liver axis in immune remodeling of hepatic cirrhosis. In: *Front Immunol*. 2022; 13:1–13. doi:10.3389/fimmu.2022.948296
14. JAKUBAUSKAS, M., JAKUBAUSKIENE, L., LEBER, B. et al. Probiotic supplementation suppresses tumor growth in an experimental colorectal cancer liver metastasis model. In: *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):1–14. doi:10.3390/ijms23010408
15. LAI, Y., MASATOSHI, H., MA, Y. et al. Role of vitamin K in intestinal health. In: *Front Immunol*. 2022; 12:1–19. doi:10.3389/fimmu.2021.791565
16. LI, Y., ELMÉN, L., SEGOTA, I. et al. Prebiotic-induced anti-tumor immunity attenuates tumor growth. In: *Cell Rep*. 2020;30(6):1753–1766. doi:10.1016/j.celrep.2020.01.023
17. LIU, Y., ZHANG, S., ZHOU, W. et al. Secondary bile acids and tumorigenesis in colorectal cancer. In: *Front Oncol*. 2022; 12:1–12. doi:10.3389/fonc.2022.862442
18. MA, E.L., CHOI, Y.J., CHOI, J. et al. The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition. In: *Int J Cancer*. 2010;127(3):780–790. doi:10.1002/ijc.25017
19. MAGNÚSDÓTTIR, S., RAVCHEEV, D., DE CRÉCY-LAGARD, V. et al. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests cooperation among gut microbes. In: *Front Genet*. 2015;6:148. doi:10.3389/fgene.2015.00148
20. MCCANN, J.C., AMES, B.N. Vitamin K, an example of triage theory: Is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? In: *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):889–907. doi:10.3945/ajcn.2009.27725
21. NOWAK, A., LIBUDZISZ, Z. Influence of phenol, p-cresol and indole on growth and survival of intestinal lactic acid bacteria. In: *Anaerobe*. 2006;12(2):80–84. doi:10.1016/j.anaerobe.2006.01.002
22. PENINA, O. Long-term trends in cancer mortality in the Republic of Moldova. In: *OH&RM*. 2021; 2:76–88. doi:10.38045/ohrm.2021.4.07
23. LE POUL, E., LOISON, C., STRUYF, S. et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. In: *J Biol Chem*. 2003;278(29):25481–25489. doi:10.1074/jbc.M303564200
24. QU, W., YUAN, X., ZHAO, J. et al. Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats. In: *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(10):1700118. doi:10.1002/mnfr.201700118
25. RAMAN, M., AMBALAM, P., KONDEPUDI, K.K. et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. In: *Gut Microbes*. 2013;4(3):181–192. doi:10.4161/gmic.23964
26. ROWLAND, I., GIBSON, G., HEINKEN, A. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. In: *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24. doi:10.1007/s00394-017-1445-8
27. DOS SANTOS CRUZ, B.C., DA SILVA DUARTE, V., SOUSA DIAS, R. et al. Synbiotic modulates intestinal microbiota metabolic pathways and inhibits DMH-induced colon tumorigenesis through c-myc and PCNA suppression. In: *Food Res Int*. 2022;158:111472. doi:10.1016/j.foodres.2022.111472
28. SMAJDOR, J., JEDLIŃSKA, K., PORADA, R. et al. The impact of gut bacteria producing long chain homologs of vitamin K2 on colorectal carcinogenesis. In: *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):1–14. doi:10.1186/s12935-023-02989-z
29. TAGUCHI, K., FUKAMI, K., ELIAS, B.C. et al. Dysbiosis-Related Advanced Glycation Endproducts and Trimethylamine N-Oxide in Chronic Kidney Disease. In: *Toxins*. 2021;13(5):361. doi:10.3390/toxins13050361
30. THURSBY, E., JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. In: *Biochem J*. 2017;474(11):1823–1836. doi:10.1042/BCJ20160510
31. URIBARRI, J., WOODRUFF, S., GOODMAN, S. et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. In: *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911–916. doi:10.1016/j.jada.2010.03.018
32. WANG, J., WU, S., ZHANG, Y. et al. Gut microbiota and calcium balance. In: *Front Microbiol*. 2022; 13:1–9. doi:10.3389/fmicb.2022.859985
33. Yan, H., Chen, Y., Zhu, H. et al. The Relationship Among Intestinal Bacteria, Vitamin K and Response of Vitamin K Antagonist: A Review of Evidence and Potential Mechanism. In: *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2022; 9:1–9. doi:10.3389/fmed.2022.829304.
34. YU, YX, LI, YP, GAO, F. et al. Vitamin K2 suppresses rotenone-induced microglial activation in vitro. In: *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(9):1178–1189. doi:10.1038/aps.2016.29
35. ZHAI, Z., DONG, W., SUN, Y. et al. Vitamin–microbiota crosstalk in intestinal inflammation and carcinogenesis. In: *Nutrients*. 2022;14(2):325. doi:10.3390/nu14020325

Autor corespondent:

Veronica Sardari, dr. în med, asist. univers.,
Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.: +373079325197,
e-mail: veronica.sardari@usmf.md