

13. Astrup A., Gotzche P.C., van de Werken K. et.al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. In: Am. J. Clin. Nutr. 1999, Vol. 69, p.1117-1122.
14. Rader D.J. High-density lipoproteins as an emerging therapeutic target for atherosclerosis. In: JAMA. 2003, Vol. 290, p.2322-2324.
15. Witztum J.L., Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis. Does it hold for humans? In: Trends Cardiovasc. Med. 2001, Vol. 11, p.93-10.

## **ROLUL PLANTELOR MEDICINALE ONCOPROTECTOARE ÎN MODIFICAREA MICROBIOTEI INTESTINALE**

**Ana Leorda**, dr. în șt.biol., conf. cercetător

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova  
[leorda-ana64@mail.ru](mailto:leorda-ana64@mail.ru)

**Vlada Furdui**, dr. în șt.biol., conf. cercetător

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova  
[vlada.furdui@mail.ru](mailto:vlada.furdui@mail.ru)

**Dorina Tolstenco**

Universitatea de Stat din Moldova  
[tolstencodorina@gmail.com](mailto:tolstencodorina@gmail.com)

### *THE ROLE OF ONCOPROTECTIVE MEDICINAL PLANTS IN MODIFYING THE INTESTINAL MICROBIOTA*

*At the global level, humanity's interest in natural remedies of plant origin against many diseases of various etiologies is currently increasing. A whole series of medicinal plants possess anticancer capabilities, but it is necessary to elucidate those plants, which simultaneously demonstrate prebiotic activity, a fact that will be the basis for the further development of phytooncoprotective microbial preparations.*

Cancerul colorectal (CRC) reprezintă aproximativ 10% din noile cazuri de cancer la nivel mondial. Rata sa de incidență este a treia dintre toate tipurile de cancer la nivel mondial, iar rata mortalității este pe locul al doilea dintre toate tipurile de cancer [1]. Creșterea constantă a morbidității oncologice și, în special, a cancerului colorectal afectează starea florei

microbiene intestinale normale, prezentând un element agravant în cazul chimio- și radioterapiei. Este cert faptul, că există variații substanțiale inter-individuale și intra-individuale în compoziția microbiotei intestinale. Într-un studiu al pacienților cu CRC, în care au fost analizate caracteristicile florei fecale și ale factorilor inflamatori ai sângelui în diferite stadii ale tumorii colorectale (de la polipi benini până la adenom avansat), au fost identificate 24 de bacterii legate de CRC, ceea ce demonstrează implicarea florei intestinale în promovarea formării micromediului în procesul de transformare malignă treptată [2]. În prezent, flora cunoscută asociată cu CRC include în principal *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*), *Escherichiacoli* (*E. coli*), *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*), *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), etc. La momentul actual este demonstrat incontestabil, că scăderea cantitativă a bifido-și lactobacteriilor duce la instalarea disbiozei, care la rândul său provoacă diverse perturbări fiziologice. Studiile cercetărilor de amploare denotă despre interdependența dintre proprietățile fiziologice ale gazdei și microbiota intestinală (MI). Acest lucru este evident din faptul, că fiecare regiune anatomică distinctă de-a lungul tractului gastrointestinal (TGI) este caracterizată de propriile condiții fizico-chimice (motilitate intestinală, pH, potențialul redox, aportul de nutrienți, secrețiile gazdei etc.) și că aceste condiții în schimbare exercită o presiune selectivă asupra microbiotei. MI umană sănătoasă joacă un rol crucial în modelarea epiteliului intestinal, protejarea împotriva agenților patogeni și menținerea imunității [3]. În alte studii s-a demonstrat, că numărul de bifidobacterii a fost semnificativ mai mare în intestinul gros, decât în ileonul terminal, în timp ce delactobacterii – în intestinul gros distal. Numărul de *Eubacteriumrectale* și *Faecalibacteriumprausnitzii* au fost dominante în colonul ascendent și cel descendent. Astfel, colonizarea specifică locului în TGI poate contribui la etiologia unor boli ale intestinului gros. Există date, care indică implicarea unor tulpini de microorganisme intestinale în patofiziologia mai multor boli ale intestinului gros, inclusiv a CRC, boala Crohn și colita ulceroasă. Aceste boli prezintă de obicei modele distincte de incidență în intestinul gros. De exemplu, 50% dintre CRC apar în intestinul gros distal, în timp ce, în contrast, colonul transvers este un loc relativ rar de formare a tumorii, cu incidența crescândă în colonul ascendent și cecum. Pe lângă mecanismele endogene și exogene studiate ale carcinogenezei cum ar fi: predispoziția genetică, factori de mediu, mod poluant de viață (consumul de alcool, fumatul) ș.a., studiile recente au permis iden-

tificarea rolului reprezentanților *Streptococcusbovis*, *Bacteroidesfragilis*, *Fusobacteriumnucleatum*, *Enterococcusfaecalis*, *Escherichia coli* și *Peptostreptococcus anaerobii* în calitate de agenți patogeni ai CRC. Factorii de virulență ai acestora, genotoxinele, stresul oxidativ, unii metaboliți bacterieni și biofilmele prin producerea inflamației și perturbărilor homeostaziei se implică în mecanismele carcinogenezei. Unele bacterii intestinale umane sunt capabile să producă compuși cancerigeni din dietă, precum și din sărurile biliare produse endogen. Această capacitate se datorează prezenței și activității unor enzime, cum ar fi azoreductaza,  $\beta$ -glucuronidază,  $\beta$ -glucozidaza, nitratreductaza, toate acestea fiind capabile să transforme aminele aromatice heterociclice, hidrocarburile aromatice policiclice și acizii biliari primari în agenți cancerigeni activi [4]. Acești metaboliți au activități genotoxice și citotoxice, care pot duce la creșterea anormală a celulelor și la activarea căilor anti-apoptotice în colonocite, contribuind astfel la dezvoltarea CRC [5]. În urma efectuării a tot mai multe cercetări care au menirea de a elucidă mecanismele de interrelații antagoniste și cele biochimice de apărare a bifido- și lactobacteriilor, care fac parte din MI normală, a fost stabilit, că în calitate de biomarker, MI poate servi drept o nouă metodă pentru diagnosticarea precoce a CCR neinvaziv. În același timp, flora intestinală din fecale poate ajuta și la prezicerea acestei maladii, reducând astfel apariția și dezvoltarea CRC. Cu toate acestea, din cauza complexității mecanismului carcinogen, cel mai bun biomarker pentru diagnosticul bolii nu a fost încă determinat [6].

În urma cercetărilor de laborator, s-au obținut multe rezultate promițătoare, care indică efectul antitumoral al probioticelor. În orice caz, rezultatele cercetării prezentate confirmă eficacitatea probioticelor doar pentru prevenirea potențială a cancerului sau ca tratament adjuvant în timpul chimioterapiei anticancer. Probioticele cresc producția de citokine antiinflamatorii și scad producția de citokine proinflamatorii, iar dezvoltarea celulelor canceroase de colon poate fi întârziată. În plus, probioticele pot scădea expresia COX-2, o enzimă care catalizează producția de prostaglandine din acidul arahidonic, care este asociată cu un risc crescut de a dezvolta CRC deoarece stimulează proliferarea celulelor și procesul proinflamator. Microorganismele probiotice reglează, de asemenea, activitatea celulelor natural killer (NK) [7]. Astfel, crește rolul unor plante medicinale oncoprotectoare, care, pe de o parte, reprezintă noi compuși din surse naturale sigure și eficiente împotriva chimiorezistenței și împotriva cancerului, iar, pe de alta, sursă de prebiotice pentru MI. Prebioticele sunt substanțe naturale

sau sintetice nedigerabile care stimulează proliferarea microbilor intestinali. Fructooligozaharidelene digerate din intestinul gros sunt utilizate de către microorganismele benefice pentru sinteza acizilor grași cu lanț scurt pentru propria lor creștere [8]. Datele din literatura de specialitate indică faptul, că doar o mică parte din cele 44 de plante medicinale utilizate în tratamentul bolilor gastrointestinale a fost studiată până acum în ceea ce privește potențialele interacțiuni cu MI. Au fost identificate opt studii *in vitro* relevante care au fost efectuate cu șase dintre aceste plante medicinale, 17 studii *in vivo* efectuate pe animale experimentale care au implicat șapte dintre plantele medicinale și trei studii pe oameni efectuate cu două dintre plante [7]. În anii 1970, unii cercetători sugerau, că creșterea prevalenței CRC a fost rezultatul dietelor sărace în fibre. Aceste ipoteze s-au bazat în principal pe diferențele în ratele cancerului colorectal între națiuni și regiuni cu un aport ridicat și scăzut de fibre, însă, mai multe studii la scară largă au sugerat, că aportul de fibre nu este asociat cu riscul general de cancer colorectal. De exemplu, un studiu de 8 ani pentru prevenirea polipilor a evaluat efectele unei diete bogate în fibre (18 g/1000 kcal), fructe și legume și cu conținut scăzut de grăsimi asupra recurenței polipilor adenomatoși în colon [9]. Acest studiu nu a reușit să arate un efect al dietei asupra recurenței iadenomului după 8 ani de urmărire. Lipsa relației dintre folosirea dietei bogate în fibre și riscul de cancer colorectal poate fi autentică sau poate fi rezultatul perioadei lungi de latență pentru dezvoltarea CRC.

Recent, se acordă din ce în ce mai multă atenție alimentației funcționale, care vizează normalizarea stării tractului digestiv. Conform concluziilor unor cercetători [10], principalele componente ale nutriției funcționale sunt produsele care conțin: bifidobacterii; oligozaharide; fibrealimentare; acizi eicosapentaenoicși arahidonic; aminoacizi, peptide; coline; vitamine. S-au acumulat suficiente materiale care indică faptul, că nutriția funcțională influențează absorbția microelementelor (Ca, Mg, Fe, Zn) în intestinul gros, ajută la reducerea concentrației de colesterol din sânge, normalizează nivelul glucozei din sânge și are efecte anticancerigene și imunomodulatoare. Astfel, prebioticele, probioticele și simbioticele sunt componente importante ale nutriției funcționale. Prebioticele sunt larg distribuite în natură. Se găsesc în multe plante. De exemplu, conținutul de prebiotice în praz este de 3-10%, în ceapă – 2-6%, în sparanghel – 1-30%, în banane – până la 0,7%. Dar o atenție sporită se atrage plantelor medicinale, care demonstrează concomitent proprietăți prebiotice și anticancerigene.

Fibrele de inulină din frunzele de pădărie (*Taraxacum officinale*) multiplică bacteriile prietenoase din intestin, întăresc sistemul imunitar și sunt, de asemenea, cunoscute pentru efectele lor antiinflamatorii, antioxidante și anticancerigene. Usturoiul (*Allium sativum*) acționează ca un prebiotic prin promovarea creșterii *bifidobacteriilor* în intestin și previne creșterea bacteriilor dăunătoare. Cercetările arată, că diferiți compuși din usturoi reduc riscul de boli cardiovasculare, au efecte antitumorale și scad nivelul de glucoză din sânge. Ceapa (*Allium cepa*) similar cu usturoiul, este bogată în inulină și FOS, care întărește flora intestinală, ajută la descompunerea grăsimilor și vă întărește sistemul imunitar prin creșterea producției de oxid nitric în celule. Ceapa este, de asemenea, bogată în quercetină, care conferă cepei proprietăți antioxidante și anticancerigene. Sparanghelul (*Asparagus officinalis*) este o altă sursă excelentă de prebiotice. Sparanghelul a fost asociat cu prevenirea anumitor tipuri de cancer), iar studiile *in vitro* și pe animale arată, că combinația sa de fibre și antioxidanți oferă, de asemenea, beneficii antiinflamatorii. Sarsasapogenolul și asparagozidele C, D, F izolate din *A. officinalis* – posedă activitate antitumorală. S-a cercetat atât activitatea antimicrobiană și antifungică, cât și acțiunea citotoxică a sucului proaspăt și a extractului fluid de rostopască (*Chelidonium majus L.*). Studiul fitochimic al speciei *Symphytum officinale L. fam. Boraginaceae* s-a realizat cu identificarea, izolarea și dozarea unor compuși chimici, cum ar fi: alcaloizi, alantoină, flavonoide, saponozidtriterpenice, substanțetantante hidrolizabile, cumarine, acid ascorbic, atât în părți aeriene, cât și în părți subterane de tătăneasă [11]. Rezultatele studiului a calificat tătăneasă (*Symphytum officinale L.*), printre produsele *Symphyti radices* și *Symphytiherba*, ca specie cu o compoziție chimică bogată și foarte variată, cu un potențial terapeutic destul de valoros. Preparatele de pelin (*Artemisia absinthium*) au efect calmant, antifebrific, anticonvulsivant, hemostatic, tonic, formatoare de sânge, coleretic laxativ, ușoară, antipiretic, tonic, vindecarea rănilor și acțiune anthelminthic, stimulează activitatea organelor digestive. Pelinul previne influența histamină, care crește permeabilitatea capilarelor. Decoctul din rădăcina este folosit ca adjuvant în cancerul de rect, stomac și uter. Planta conține alcaloizi, ulei eteric, caroten, acid ascorbic, inulină, rășini, flavonoide, cumarine, uleiuri esențiale, taninuri, mucoase etc. Inulina din rădăcina pelinului ajută eficient la rezolvarea problemelor digestive, îmbogățește compoziția microflorei intestinale și îmbunătățește eliminarea toxinelor din organism. Este clar că rostopasca, tătăneasă,

pelinul, fiind plante atât de puternice necesită respectarea dozei, deoarece aparțin plantelor otrăvitoare.

Astfel, în pofida faptului, că un șir întreg de plante medicinale posedă capacități anticancerigene, totuși este necesar de a elucida acele plante, care concomitent demonstrează și activitate prebiotică, fapt, care va sta la baza elaborării ulterioare a preparatelor microbiene fitooncoprotectoare.

### **Referințe bibliografice**

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A. In: Cancer J. Clinicians. 2018, No 68(6), pp.394-424. doi:10.3322/caac.21492.
2. Zhang, Y., Yu, X., Yu, E. et al. Changes in gut microbiota and plasma inflammatory factors across the stages of colorectal tumorigenesis: a case-control study. In: BMC Microbiol. 2018, No 18(1), p.92. doi:10.1186/s12866-018-1232-6.
3. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. In: Nature. 2016, No 535(7610), pp.85-93. doi: 10.1038/nature18849.
4. Zhu Q., Gao R., Wu W., Qin H. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. In: Tumor Biol. 2013, No 34, pp.1285-1300. doi: 10.1007/s13277-013-0684-4
5. Dos Reis S.A., Da Conceição L.L., Siqueira N.P. et al. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. In: Nutr. Res. 2017, No 37, pp.1-19. doi: 10.1016/j.nutres.2016.11.009.
6. Ren L., Ye J., Zhao B. et al. The Role of Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. In: Front. Pharmacol. 2021, No 12, p.674807. doi: 10.3389/fphar.2021.674807.
7. Śliżewska K., Markowiak-Kopec P., Śliżewska W. The Role of Probiotics in Cancer Prevention. In: Cancers (Basel). 2020, Dec 23, No 13(1), p.20. doi: 10.3390/cancers13010020. PMID: 33374549; PMCID: PMC7793079.
8. Kaur AP, Bhardwaj S., Dhanjal DS, Nepovimova E., Cruz-Martins N., Kuča K., Chopra C., Singh R., Kumar H., Şen F., Kumar V., Verma R., Kumar D. Plant Prebiotics and Their Role in the Amelioration of Diseases. In: Biomolecules. 2021, Mar 16, No 11(3), p.440. doi: 10.3390/biom11030440. PMID: 33809763; PMCID: PMC8002343.
9. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. In: Nutrients. 2013, Apr 22, No 5(4), pp.1417-35. doi: 10.3390/nu5041417. PMID: 23609775; PMCID: PMC3705355.

10. Abuajah CI, Ogbonna AC, Osuji CM. Functional components and medicinal properties of food: a review. In: J Food Sci Technol. 2015, May, No 52(5), pp.2522-9. doi: 10.1007/s13197-014-1396-5. PMID: 25892752; PMCID: PMC4397330.
11. Nistreanu Anatolie. Contribuții la studiul plantelor medicinale. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2020, Nr. 2(66), pp.50-54.

## **ACTUALITATEA CRIOCONSERVĂRII ÎN PĂSTRAREA RESURSELOR GENETICE**

**Ion Balan**, dr. hab. șt. biol., conf. cercet., șef de laborator

**Nicolae Roșca**, dr. șt. biol., conf. cerc., cercet. șt. coordonator

**Sergiu Balacci**, cercet. științific

**Vladimir Buzan**, cercet. științific

**Vasile Harea**, dr. șt. agr., conf. univ., cercet. șt. superior

**Roman Crețu**, cercet. științific

**Gheorghe Bacu**, doctorand

**Artiom Filippov**, cercet. șt. stagiar

**Iulia Olaru** cercet. șt. stagiar

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova

[balanion@rambler.ru](mailto:balanion@rambler.ru)

### *CURRENTITY OF CRYOPSERVATION IN THE PRESERVATION OF GENETIC RESOURCES*

*The issue of preserving biodiversity and reproducing healthy offspring is currently of particular importance. To preserve the existing biodiversity, an advantageous method, with no alternative, is cryopreservation by using ultra-low temperatures. The current research methods of the essential parameters of the gametes allow to objectively assess the degree of influence of low temperatures on the structural-functional integrity of the reproductive cells and the prospect of long-term preservation of the animal genome.*

Problema conservării biodiversității și reproducerii descendenților sănătoși în prezent are o semnificație deosebită. Progresul global modern continuu expune la noi riscuri și impune sporirea și asigurarea unui nivel înalt de reproducere și conservare a biodiversității. Reducerea în ansamblu a biodi-