

**Е. В. Колесникова**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,
Харьков

Химиопрофилактика колоректального рака: акцент на урсодезоксихолевую кислоту

Колоректальный рак (КРР) является наиболее распространенной формой рака независимо от пола. Интерес к химиопрофилактике КРР возрос в течение последних 20 лет. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) имеет канцерпревентивные свойства в отношении КРР, в частности она способна ингибировать развитие опухоли в азоксиметановой модели колита. В 5 из 10 опубликованных исследований в группах высокого риска (пациенты с предшествующей резекцией колоректальной аденомы, имеющие воспалительные заболевания кишечника) продемонстрировано влияние УДХК на толстокишечный канцерогенез. Разное влияние дезоксихолевой кислоты и УДХК на факторы роста, участвующие в колоректальном канцерогенезе, посредством рецептора эпидермального фактора роста, сигнальных путей, активации циклооксигеназы-2, вероятно, нивелируют свои противоположные эффекты посредством торможения роста опухоли. Доказательства канцерпревентивного действия УДХК получены в исследованиях, проведенных с использованием препарата «Урсофальк». Они свидетельствуют о его способности влиять на колоректальный канцерогенез.

Ключевые слова: колоректальный рак, урсодезоксихолевая кислота, химиопрофилактика, «Урсофальк».

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных видов рака как в мире, так и в европейских странах. В США это третья по частоте онкологическая патология. У 60 % пациентов заболевание выявляют на III–IV стадии, у 19,0 % — диагностируют метастазы при первичном обследовании, у трети метастазы развиваются в ближайшем будущем. Рецидив заболевания регистрируют у 50,0 % больных, подвергшихся резекции опухоли. Согласно статистическим данным по онкозаболеваемости, на долю КРР в Украине приходится 6,0 %, в России — 5,7 %, в Белоруси — 5,0 % случаев [1, 16]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что КРР развивается в течение многих лет, а его патоморфологической основой являются аденоматозные полипы, которые способны эволюционировать до инвазивных форм рака. Многоступенчатый процесс канцерогенеза толстой кишки хорошо известен и включает переход от нормальной слизистой оболочки к аденоме, а затем путем раковых мутаций онко-

генов и утраты функции гена опухолевого супрессора к злокачественному новообразованию. Эта последовательность трансформации клеток обеспечивает возможности для терапевтического вмешательства, направленного на предотвращение развития КРР.

За последнее десятилетие возрос интерес к химиопрофилактике данного заболевания. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) может обладать канцерпревентивным действием в отношении КРР. Доказана способность УДХК ингибировать развитие опухолей в экспериментальных моделях заболевания. В настоящее время разработаны первичные и вторичные меры профилактики данного заболевания, которые включают диетические рекомендации, а также использование лекарственных препаратов, действие которых направлено на торможение процессов канцерогенеза. Проведение химиопрофилактики КРР показано пациентам с высоким риском развития заболевания, а именно: больным с воспалительными заболеваниями кишечника, семейным аденоматозным полипозом, а

также лицам с КРР, аденомами и карциномами в анамнезе.

Интерес к химиопрофилактике колоректального рака в последние 20 лет объясняется эпидемиологическими исследованиями, свидетельствующими о значительно более низких показателях частоты развития КРР у лиц, регулярно принимавших ацетилсалициловую кислоту и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В ряде ретроспективных и проспективных исследований показано, что регулярное применение ацетилсалициловой кислоты и других НПВП способствовало снижению заболеваемости КРР на 30–50 % [34]. Недавние результаты рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали снижение риска прогрессирования аденомы у пациентов с колоректальными аденомами или КРР в анамнезе на фоне приема ацетилсалициловой кислоты [3, 4]. С одной стороны, высокая частота развития побочных эффектов при приеме НПВП ограничивает их широкое применение с целью профилактики КРР, с другой стороны, получены убедительные экспериментальные и клинические доказательства канцерпревентивных свойств УДХК, что обосновывает использование в клинической практике данного препарата с целью первичной и вторичной профилактики КРР.

Желчные кислоты и колоректальный канцерогенез

Вторичные желчные кислоты и особенно дезоксихолевая кислота (ДХК) обладают способностью стимулировать образование аденом толстой кишки и КРР. В эксперименте добавление в корм животных желчных кислот и ДХК приводило к увеличению пролиферации эпителиальных клеток и формированию опухолей толстой кишки. Согласно результатам эпидемиологических исследований, повышение концентрации желчных кислот в кале ассоциировано с повышенным риском КРР у людей. В ряде работ показано, что уровень ДХК в сыворотке крови, отражающий количество ДХК, поглощенной из толстой кишки, у пациентов с аденомами и/или раком толстой кишки достоверно превышает показатель практически здоровых лиц [5]. В некоторых исследованиях установлено, что у пациентов с КРР и аденомами толстого кишечника наблюдается не только повышение концентрации желчных кислот в кале, но и изменение их состава [27]. Показано, что у пациентов с раком толстой кишки и аденомами ободочной кишки увеличивается концентрация вторичных желчных кислот в кале [27]. У больных с не-

специфическим язвенным колитом (НЯК), ободочной дисплазией и раком отмечено повышение уровня фекальных желчных кислот. Приведенные факты свидетельствуют о потенцирующем влиянии ДХК на процессы пролиферации в слизистой оболочке кишечника, что согласуется с концепцией о роли ДХК в колоректальном канцерогенезе.

Использование урсодезоксихолевой кислоты для проведения химиопрофилактики колоректального рака

Экспериментальные данные

УДХК является препаратом первой линии в терапии первичного билиарного цирроза (ПБЦ), а также других хронических холестатических заболеваний печени [32]. Использование препарата приводит к частичному блокированию поглощения эндогенных желчных кислот в подвздошной кишке, тем самым повышая концентрацию в толстой кишке как эндогенных желчных кислот, так и УДХК. Вопрос о безопасности долгосрочной терапии с применением препаратов УДХК в качестве фактора, провоцирующего риск развития КРР и аденомы, остается предметом дискуссий. Исследования, проведенные в университетах Аризоны и Чикаго, с использованием азокси-метановой модели экспериментального рака толстой кишки показали, что пищевые добавки, содержащие УДХК, значительно уменьшали количество опухолей у крыс, а также предотвращали развитие карцином. Основываясь на результатах экспериментальных работ, исследователи изучают возможность применения УДХК как лекарственного препарата для профилактики рака толстой кишки [40]. Накопленные в эксперименте данные свидетельствуют о способности УДХК ингибировать активность воспалительного процесса у больных с колитом [24].

Клинические данные

Эффективность химиопрофилактики рака толстого кишечника у людей исследована в шести ретроспективных и четырех проспективных исследованиях [2, 8, 24, 25, 28–30, 35, 36, 38, 41], в которые были включены пациенты с аденомой толстой кишки в анамнезе, воспалительными заболеваниями толстой кишки и ПБЦ (таблица).

Пациенты с удаленными колоректальными аденомами в анамнезе

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценено потенциально профилактическое действие УДХК

Таблиця. Клинические исследования эффективности применения УДХК для профилактики рака толстой кишки

Автор	Дизайн исследования	Популяция	Количество пациентов в основной/контрольной группе	Длительность, лет	Доза УДХК, мг/кг	Эффективность
D. Alberts [2]	Проспективное	Удаление аденом	661/624	3,0	8–10 мг/кг или плацебо	Аденома: 16 по сравнению с 19 % в группе плацебо ДВС: 5,5 по сравнению с 8,7 % (p = 0,03)
L. Serfaty [35]	Ретроспективное	Удаление аденом	22/44	3,0	13–15 мг/кг	Аденома: 28 по сравнению с 5 % (p = 0,01)
T. Ochsenkühn [28]	Проспективное	Удаление аденом	10/10	0,5	750 мг/день или плацебо	Уровень пролиферации без достоверных отличий
U. Sjöqvist [36]	Проспективное	ВЗК	10/9	2,0	1000 мг/день или плацебо	Оценка по шкале неоплазии без достоверной разницы
B. Tung [38]	Ретроспективное	ВЗК + ПСХ	59/18	3,5 и 4,5	9–10 мг/кг и без лечения	Колэктомия
J. Wolf [41]	Ретроспективное	ВЗК + ПСХ	28/92	3,4	20 мг/кг	Дисплазия: 18 по сравнению с 13 % (недостоверно) КРР: 11 по сравнению с 16 % (недостоверно)
D. Pardi [30]	Ретроспективное	ВЗК + ПСХ	29/23	3,5 и 3,3	13–15 мг/кг или плацебо	Колоректальная неоплазия: 10 по сравнению с 35 % (p = 0,03)
J. Eaton [8]	Ретроспективное	ВЗК + ПСХ	25/31	4,0 и 4,3	28–30 мг/кг или плацебо	Колоректальная неоплазия: 36 по сравнению с 10 % (p = 0,02)
L. Lindström [25]	Ретроспективное	ВЗК + ПСХ	48/50	5,0	17–23 мг/кг или плацебо	Дисплазия: 13 по сравнению с 16 % (недостоверно) 5-летняя выживаемость: 27 по сравнению с 30 % (недостоверно)
Y. Parc [29]	Проспективное	Семейный аденоматозный полипоз	36/35	2,0	10 мг/кг или плацебо	Снижение величины оценки Шпигельмана: 25 по сравнению с 20 % (недостоверно)

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ДВС — дисплазия высокой степени.

относительно появления рецидива колоректальной аденомы у 1285 лиц с аденомэктомией в анамнезе [2]. Основная группа получала УДХК в дозе 8–10 мг/кг массы тела в сутки, группа сравнения — плацебо в течение 3 лет. Несмотря на то, что не установлено существенного различия в частоте рецидива аденом, у пациентов, принимавших УДХК, отмечено значительное снижение частоты развития высокой степени дисплазии (скорректированное отношение шансов (ОШ) — 0,61; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,96; p = 0,03). Размер аденом, наличие ворсинок при гистологическом исследовании и их расположение были сопоставимыми в

обеих группах. Учитывая эти результаты, необходимо провести исследования, направленные на изучение эффективности долгосрочной терапии УДХК (более 5 лет) у пациентов с высоким риском рецидива высококодифференцированных диспластических аденом. Отдаленный анализ результатов исследования показал существование гендерных особенностей при применении УДХК. Так, УДХК может предотвратить рост колоректальных аденом у мужчин, тогда как у женщин, в рационе которых увеличено потребление жиров, риск их развития выше [37].

У пациентов с ПБЦ также получены положительные результаты [35]. Кумулятивная вероят-

ность рецидива аденом в течение 3 лет была значительно ниже в группе пациентов, принимавших УДХК (13–15 мг/кг в сутки). Группы были сопоставимы по соотношению полов, возрасту (см. таблицу). Относительный риск (ОР) рецидива в течение 3 лет в группе УДХК по сравнению с контрольной группой составил 0,25 (95 % ДИ 0,09–0,92; $p = 0,04$). Это подтверждает роль УДХ в замедлении процессов пролиферации эпителиальных клеток.

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника

Две европейских и три американских группы исследователей получили противоречивые данные относительно эффективности влияния длительной терапии УДХК на дисплазию слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с [8, 25, 30, 38, 41] и без [36] сопутствующего первичного склерозирующего холангита (ПСХ). В одно из исследований было рандомизировано 19 больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и дисплазией низкой степени активности, не связанной с ПСХ, которые получали УДХК (1000 мг/сут) или плацебо [36]. После 2 лет наблюдения не выявлено достоверной разницы в прогрессировании дисплазии между группами. Прогрессирование дисплазии, требующее проведения колэктомии, выявлено только в группе плацебо ($n = 2$).

В других исследованиях были оценены эффекты УДХК у пациентов с ВЗК и сопутствующим ПСХ. В одном из них проведен ретроспективный анализ факторов риска дисплазии у 59 больных НЯК, ассоциированным с ПСХ [38]. По результатам многомерного анализа, использование УДХК ассоциировано с риском развития дисплазии слизистой толстой кишки (ОР — 0,14; 95 % ДИ 0,03–0,64; $p = 0,01$). Несмотря на это, наблюдалось позитивное влияние УДХК у пациентов с дисплазией высокой степени без дозозависимого эффекта УДХК. Однако полученные результаты не подтверждены в другом исследовании с аналогичным дизайном [41]. В группе из 120 больных НЯК и ПСХ применение УДХК не приводило к уменьшению дисплазии или снижению частоты возникновения рака ($p = 0,17$). Скорректированный относительный риск для случаев развивающихся дисплазии или рака составил 0,59 (95 % ДИ 0,26–1,36). Совокупная смертность была значительно ниже в группе пациентов, принимавших УДХК, что подтверждает ее канцерпревентивное влияние.

D. S. Pardi с коллегами из клиники Мэйо ретроспективно оценили влияние УДХК на колоректальную дисплазию в двух РКИ эффективности УДХК в стандартной (13–15 мг/кг в сутки) и высокой (28–30 мг/кг в сутки) дозе у больных с ПСХ, ассоциированным с НЯК [8, 30]. По результатам их исследований стало известно о положительном влиянии на изучаемые показатели стандартных доз УДХК и негативных эффектах приема высоких доз препарата. В ретроспективном анализе 52 из 85 пациентов с ПСХ и сопутствующим НЯК оценена эффективность применения УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки по сравнению с плацебо [25]. Интерес вызывает тот факт, что по результатам контрольного эндоскопического обследования 70 % пациентов из группы плацебо были переведены на терапию препаратами УДХК. У пациентов, принимавших УДХК, относительный риск развития и прогрессирования дисплазии и/или развитие КРР по сравнению с группой плацебо составил 0,26 (95 % ДИ 0,06–0,92; $p = 0,03$). Колоректальные новообразования выявлены у 10 % пациентов, принимавших УДХК (все с дисплазией) против 35 % в группе плацебо (2 случая КРР и 6 дисплазий). Совокупная вероятность выживания без развития дисплазии была значительно выше в группе пациентов, принимавших УДХК. На результаты исследования не влияли возраст, длительность заболевания, долгосрочное использование НПВП или аминосалицилатов.

J. Eaton и соавт. провели ретроспективный анализ 56 из 91 пациента с ПСХ и сопутствующим НЯК для оценки эффективности применения высоких доз УДХК (28–30 мг/кг) по сравнению с плацебо [8]. Риск дисплазии или КРР был значительно выше в группе пациентов, принимавших УДХК, по сравнению с плацебо (ОР — 4,44; 95 % ДИ 1,3–20,1; $p = 0,02$). Колоректальные новообразования обнаружены у 36 % больных из группы УДХК (1 КРР, 1 дисплазия высокой степени и 7 низкодифференцированных дисплазий) против 10 % в группе плацебо (1 КРР, 1 дисплазия высокой степени, 1 дисплазия низкой степени). После поправки на другие факторы риска показано, что прием УДХК ассоциирован с более высокой частотой (ОШ — 5,97; 95 % ДИ 1,39–41,44; $p = 0,02$) колоректальных новообразований. Важно, что после исключения пациентов с возможными очагами аденом был сделан вывод о том, что высокие дозы УДХК не связаны со статистически значимым риском КРР. Не выявлено различий в составе желчных кислот между пациентами группы УДХК с развившейся неоплазией и без нее. Наличие повышенного риска возникновения коло-

ректальной неоплазии на фоне приема высоких доз УДХК не было подтверждено в скандинавском исследовании с аналогичным дизайном [25].

Механизмы влияния урсодезоксихолевой кислоты на процессы канцерогенеза в толстой кишке

Пути, по которым УДХК ингибирует канцерогенез в толстой кишке, остаются не полностью установленными, хотя некоторые молекулярные механизмы ее протективного действия уже описаны. Экспериментальные данные с использованием азоксиметановой и других животных моделей канцерогенеза позволяют предположить, что УДХК может предотвращать трансформацию опухолей толстой кишки, препятствуя проонкогенному действию вторичных желчных кислот, таких как ДХК. Последняя является основным метаболитом желчных кислот, оказывает выраженное повреждающее действие на клеточные мембраны и способствует увеличению количества свободных радикалов, что приводит к гибели клеток и вторичной гиперпролиферации слизистой оболочки толстой кишки, тем самым предрасполагая к развитию опухолей [31]. УДХК более гидрофильна. Описаны ее цитопротекторные эффекты, показано, что она способна препятствовать ДХК-индуцированной гибели трансформированных колоноцитов [9]. В азоксиметановой модели КРР применение пищевых добавок, обогащенных УДХК, приводило к повышению фракции водорастворимых жирных кислот [31]. Как известно, именно эта фракция является основным индуктором биологических эффектов. Поскольку в настоящее время в толстой кишке не обнаружено специфических транспортных систем для желчных кислот, не были изучены механизмы воздействия желчных кислот на раковые клетки, считается, что эти амфипатические молекулы проявляют свое действие путем раздражения плазматических мембран клеток. ДХК обладает способностью разрушать молекулы холестерина мембран клеток, тогда как УДХК препятствует этому. Микродомены липидного бислоя клеточной мембраны, обогащенные холестерином, сфинголипидами и насыщенными фосфолипидами, являются платформами, которые регулируют мембранные сигнальные пути [9, 31]. Повреждение холестерина в структуре липидного бислоя мембран приводит к изменению этих сигналов. Антагонистическое влияние УДХК и ДХК на липидный состав клеточной мембраны может иметь

ключевое значение для их эффектов канцерпривенции в толстом кишечнике.

Идентификация мембранного рецептора желчных кислот свидетельствует о том, что желчные кислоты способны активировать мембранные рецепторы, что позволяет понять их действие. TGR5, G-белок, связанный с мембранным рецептором желчных кислот, обнаружен во многих тканях, в том числе в кишечнике и макрофагах [17]. В настоящее время доказана роль TGR5 в патогенезе рака пищевода и формировании пищевода Барретта, однако его роль в развитии рака толстой кишки остается неизученной [13]. Другие рецепторы желчных кислот, такие как рецептор Farnesoid X (FXR) и конститутивный рецептор андростана (CAR), являются внутриклеточными и должны помочь объяснить механизм поглощения желчных кислот [11].

Канцерпривентивные эффекты УДХК обнаружены на ранних стадиях в аберрантных очагах крипт (АОК) при наличии предопухолевого состояния. Предполагают, что АОК являются наиболее ранними обнаруживаемыми предшественниками рака толстой кишки как в животной модели КРР, так и у человека с онкопроцессом в толстой кишке [20, 26]. Ранее показано, что УДХК может ингибировать гиперпролиферацию в толстой кишке и прогрессирование роста опухоли в животных моделях [39]. Однако УДХК также способна снижать уровень циклина D1 — ключевого регулятора клеточного цикла и подавлять активацию ЦОГ-2 в азоксиметановой модели рака толстой кишки [39]. ЦОГ-2 является ферментом, который ограничивает скорость биосинтеза простагландинов и непосредственно участвует в процессах канцерогенеза. Циклин D1 и ЦОГ-2 активируются с помощью p21Kras, проонкогенами, часто мутирующими при раке толстой кишки. Показано, что УДХК препятствует развитию опухолей с мутантным или активированным диким типом p21Kras [19]. Она также подавляет азоксиметаниндуцированную ЦОГ-2 как по p21Kras-зависимому, так и по p21Kras-независимому пути. В 2008 г. S. Khare и соавт. продемонстрировали, что транскрипционный фактор ССААТ/ингибирующий белок (С/ЕВР) и стресс-митоген-активированная протеинкиназа (МАРК) p38 являются важными точками приложения для реализации проонкогенных эффектов ДХК, в то время как воздействие на них УДХК оказывало тормозящее влияние [23]. Рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), расположенные в биослое липидных мембран, являются важными активаторами p21Kras [12]. Показано,

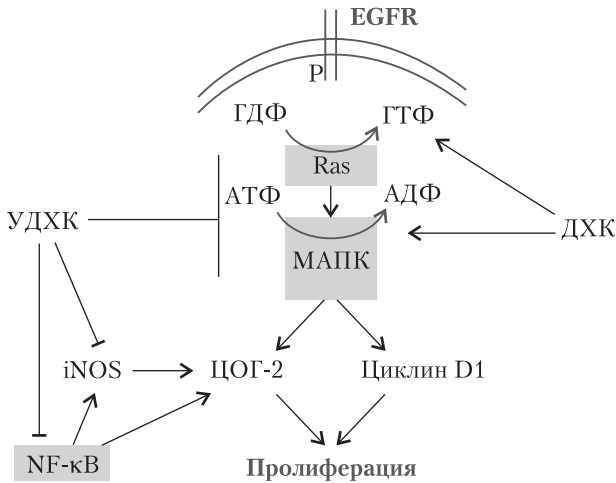


Рисунок **Разнонаправленные эффекты ДХК и УДХК на EGFR и ЦОГ-2 в патогенезе колоректального рака: NF-κB – ядерный фактор кашпа-В; МАПК – митогенактивированная протеинкиназа; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота**

что EGFR контролирует развитие и прогрессирующее развитие роста опухолей в толстой кишке [7, 10]. В нормальной толстой кишке мыши УДХК ингибирует EGFR-сигналы [6, 42], тогда как в азоксиметановой модели КРР опухолевый рост, активированный EGFR, приостанавливался благодаря хемопротективному действию УДХК (рисунок) [18, 21, 22].

Накопленные факты подтверждают способность УДХК ингибировать внеклеточную регулируемую киназу активации ДХК в раковых клетках толстой кишки человека [14]. УДХК может блокировать EGFR-сигналы частично за счет ускорения убиквитинирования и уменьшения регуляции этого рецептора [33]. УДХК мо-

жет блокировать активацию ядерного фактора κB (NF-κB), который формирует противовоспалительный и противоопухолевый ответ желчных кислот (см. рисунок). NF-κB повышает экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и ЦОГ-2, участвующих в процессах онкогенеза в толстой кишке [15]. Приведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что разное влияние ДХК и УДХК на NF-κB и провоспалительные механизмы онкогенеза уравновешивают их влияние на процессы формирования и роста опухолей толстой кишки.

Доказательная база, основанная на РКИ, содержащая экспериментальные и клинические данные использования в качестве УДХК препарата «Урсофальк» («Др. Фальк Фарма ГмбХ»), позволяет утверждать о канцерпревентивном действии «Урсофалька» в отношении колоректального канцерогенеза. Положительные эффекты препарата в группах высокого риска задокументированы в 5 из 10 опубликованных клинических исследований (см. таблицу). Доказана способность «Урсофалька» предотвращать рецидивирование КРР у пациентов с аденоматомией в анамнезе с высокой достоверностью у мужчин [15]. Применение препарата позволяет сохранить низкую частоту толстокишечной дисплазии у больных НЯК и ПСХ. Применение высоких доз «Урсофалька» (20 мг/кг в сутки) является предпочтительным с целью профилактики КРР.

Что касается продолжительности лечения, направленного на профилактику развития рака толстой кишки, то приоритетной должна стать длительная терапия препаратами УДХК, особенно у больных с ВЗК, ассоциированными с ПСХ.

Список литературы

1. Age-adjusted to the 2000 US standard population and adjust for delays in reporting // Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Delay-adjusted Incidence database: SEER Incidence Delay-adjusted Rates, 9 Registries. 1975–2010. — National Cancer Institute, 2012.
2. Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M. et al. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 846–853.
3. Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 891–899.
4. Benamouzig R., Deyra J., Martin A. et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 25. — P. 328–336.
5. Costarelli V., Key T.J., Appleby P.N. et al. A prospective study of serum bile acid concentrations and colorectal cancer risk in post-menopausal women on the island of Guernsey // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 86. — P. 1741–1744.
6. Dougherty U., Cerasi D., Taylor I. et al. Epidermal growth factor receptor is required for colonic tumor promotion by dietary fat in the azoxymethane/dextran sulfate sodium model: roles of transforming growth factor and PTGS2 // Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 15. — P. 6780–6789.
7. Dougherty U., Sehdev A., Cerda S. et al. Epidermal growth factor receptor controls flat dysplastic ACF development and colon cancer progression in the rat azoxymethane model // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14. — P. 2253–2262.

8. Eaton J.E., Silveira M.G., Pardi D.S. et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1638–1645.
9. Feldman R., Martinez J. Growth suppression by ursodeoxycholic acid involves caveolin-1 enhanced degradation of EGFR // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — Vol. 17 (93). — P. 1387–1394.
10. Fichera A., Little N., Jagadeeswaran S. et al. EGFR signaling is required for microadenoma formation in the mouse azoxymethane model of colonic carcinogenesis // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 827–835.
11. Handschin C., Meyer U.A. Regulatory network of lipid-sensing nuclear receptors: roles for CAR, PXR, LXR, and FXR // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2005. — Vol. 433. — P. 387–396.
12. Hofman E.G., Ruonala M.O., Bader A.N. EGF induces coalescence of different lipid rafts // *J. Cell. Sci.* — 2008. — Vol. 121. — P. 2519–2528.
13. Hong J., Behar J., Wands J. et al. Role of a novel bile acid receptor TGR5 in the development of oesophageal adenocarcinoma // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 170–180.
14. Im E., Martinez J.D. Ursodeoxycholic acid (UDCA) can inhibit deoxycholic acid (DCA)-induced apoptosis via modulation of EGFR/Raf-1/ERK signaling in human colon cancer cells // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134. — P. 483–486.
15. Jacoby R.F., Cole C.E., Hawk E.T., Lubet R.A. Ursodeoxycholate/sulindac combination treatment effectively prevents intestinal adenomas in a mouse model of polyposis // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 838–844.
16. Jooste V., Remontet L., Colonna M. et al. Trends in the incidence of digestive cancers in France between 1980 and 2005 and projections for the year 2010 // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2011. — Vol. 20 (2011). — P. 375–380.
17. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M. et al. A G-protein-coupled receptor responsive to bile acids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 9435–9440.
18. Khare S. Differential signaling pathways of tumorpromoting and tumor-inhibiting bile acids in colonic carcinogenesis. *Falk Symp.* — 2006. — Vol. 149. — P. 129–145.
19. Khare S., Cerda S., Wali R.K. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits Ras mutations, wildtype Ras activation, and cyclooxygenase-2 expression in colon cancer // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 3517–3523.
20. Khare S., Chaudhary K., Bissonnette M., Carroll R. Aberrant crypt foci in colon cancer epidemiology // *Methods Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 472. — P. 373–386.
21. Khare S., Cohen G., Mustafi R. et al. Cholic acid and chemopreventive ursodeoxycholic acid cause opposing effects on Ras and Cox-2 in AOM tumorigenesis and human colon cancer cells // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126 (suppl. 2). — P. A504.
22. Khare S., Little N., Cerda S. et al. Chemopreventive ursodeoxycholic acid (UDCA) inhibits in vivo activation of ErbB2 and Ras by EGF in mouse colon // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126 (suppl 2). — P. A26.
23. Khare S., Mustafi R., Cerda S. et al. Ursodeoxycholic acid suppresses Cox-2 expression in colon cancer: roles of Ras, p38, and CCAAT/enhancer-binding protein // *Nutr. Cancer.* — 2008. — Vol. 60. — P. 389–400.
24. Kohno H., Suzuki R., Yasui Y. et al. Ursodeoxycholic acid versus sulfasalazine in colitis-related colon carcinogenesis in mice // *Clin Cancer Res.* — 2007. — N 13. — P. 2519–2525.
25. Lindström L., Boberg K.M., Wikman O. et al. High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35. — P. 451–457.
26. Maran R.R., Thomas A., Roth M. et al. Farnesoid X receptor deficiency in mice leads to increased intestinal epithelial cell proliferation and tumor development // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2009. — Vol. 328. — P. 469–477.
27. Meance S., Boutron-Ruault M.C., Myara A. et al. Fecal primary bile acids and serum cholesterol are associated with colorectal adenomas // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — Vol. 48. — P. 1751–1757.
28. Ochsenkühn T., Marsteller L., Hay U. et al. Does ursodeoxycholic acid change the proliferation of the colorectal mucosa? A randomized, placebocontrolled study // *Digestion.* — 2003. — Vol. 68. — P. 209–216.
29. Parc Y., Desaint B., Fléjou J.F. et al. The effect of ursodeoxycholic acid on duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: a prospective randomized placebo-control trial // *Colorectal Dis.* — 2012. — Vol. 14. — P. 854–860.
30. Pardi D.S., Loftus E.V., Kremers W.K. et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 889–893.
31. Pekow J.R., Hetzel J.T., Rothe J.A. et al. Outcome after surveillance of low-grade and indefinite dysplasia in patients with ulcerative colitis // *Inflam. Bowel Dis.* — 2010. — Vol. 16. — P. 1352–1356.
32. Poupon R., Poupon R.E. Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestatic conditions in adults and children // *Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 66. — P. 1–15.
33. Rudolph G., Gotthardt D.N., Kloeters-Plachky P. et al. In PSC with colitis treated with UDCA, most colonic carcinomas develop in the first years after the start of treatment // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56. — P. 3624–3630.
34. Sandler R.S., Halabi S., Baron J.A. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 883–890.
35. Serfaty L., De Leusse A., Rosmorduc O. et al. Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: an observational study // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38. — P. 203–209.
36. Sjöqvist U., Tribukait B., Ost A. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: a prospective, double-blind, randomized controlled pilot study // *Anticancer Res.* — 2004. — Vol. 24. — P. 3121–3127.
37. Thompson P.A., Wertheim B.C., Roe D.J. et al. Gender modifies the effect of ursodeoxycholic acid in a randomized controlled trial in colorectal adenoma patients // *Cancer Prev. Res. (Phila.)* — 2009. — Vol. 2. — P. 1023–1030.
38. Tung B.Y., Emond M.J., Haggitt R.C. et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134. — P. 89–95.
39. Wali R.K., Khare S., Tretiakova M. et al. Ursodeoxycholic acid and F (6)-D (3) inhibit aberrant crypt proliferation in the rat azoxymethane model of colon cancer: roles of cyclin D1 and E-cadherin // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2002. — Vol. 11. — P. 1653–1662.
40. Wali R.K., Stoiber D., Nguyen L. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits the initiation and postinitiation phases of azoxymethane-induced colonic tumor development // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2002. — Vol. 11. — P. 1316–1321.
41. Wolf J.M., Rybicki L.A., Lashner B.A. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 783–788.
42. Yasuda H., Hirata S., Inoue K. et al. Involvement of membrane-type bile acid receptor M-BAR/TGR5 in bile acid-induced activation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinases in gastric carcinoma cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 354. — P. 154–159.

О. В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Хіміопрофілактика колоректального раку: акцент на урсодезоксихолеву кислоту

Колоректальний рак (КРР) — найпоширеніша форма раку незалежно від статі. Інтерес до хіміопрофілактики КРР зріс протягом останніх 20 років. Експериментальні дані свідчать, що урсодезоксихолева кислота (УДХК) може мати канцерпревентивні властивості щодо КРР. УДХК здатна інгібувати розвиток пухлини в азоксиметановій моделі коліту. У 5 з 10 опублікованих досліджень у групах високого ризику (пацієнти з попередньою резекцією колоректальної аденоми та із запальними захворюваннями кишечника) продемонстровано вплив УДХК на товстокишковий канцерогенез. Різний вплив дезоксихолевої кислоти і УДХК на фактори росту, які беруть участь у колоректальному канцерогенезі, за допомогою рецептора епідермального фактора росту, сигнальних шляхів, активації циклооксигенази-2, ймовірно, нівелюють свої протилежні ефекти за допомогою гальмування росту пухлини. Докази канцерпревентивної дії УДХК отримані на підставі досліджень, проведених з використанням препарату «Урсофальк». Вони свідчать про його здатність впливати на колоректальний канцерогенез.

Ключові слова: колоректальний рак, урсодезоксихолева кислота, хіміопрофілактика, «Урсофальк».

O. V. Kolesnikova

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Chemoprevention of colorectal cancer: emphasis on ursodeoxycholic acid

Colorectal cancer is the most common cancer among men and women. Interest in the chemoprevention of colorectal cancer has increased over the last two decades. Experimental data strongly suggest that ursodeoxycholic acid (UDCA) may have chemopreventative actions in colorectal cancer. UDCA is able to inhibit tumor development in azoxymethane — related colitis models. In high-risk populations such as subjects with previous colorectal adenoma removal or inflammatory bowel disease, 5 out of 10 published studies suggested beneficial effects with UDCA on colonic carcinogenesis. Differential effects of deoxycholic acid (DCA) and UDCA on growth factor and inflammatory signals involved in colorectal carcinogenesis, such as epidermal growth factor receptor signaling and COX-2 expression, very likely mediate their opposing effects on colonic tumor promotion and tumor inhibition, respectively, such as epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and COX-2 expression, very likely mediate their opposing effects on colonic tumor promotion and tumor inhibition, respectively. Evidence cancerprevention's action UDCA based on research conducted using the medication *Ursofalk*, evidence of its impact on colorectal carcinogenesis.

Key words: colorectal cancer, ursodeoxycholic acid, chemopreventative actions, *Ursofalk*. □

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 10 лютого 2014 р.