

Урсодезоксихолевая кислота и канцеропревенция

А.Р. Рейзис, e-mail: bobandara@mail.ru

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34

Резюме

Наряду с огромными успехами в борьбе со злокачественными новообразованиями на путях совершенствования хирургической помощи и развития химиотерапии, все более значимым и перспективным становится поиск стратегий и возможностей предотвращения онкологических заболеваний. Главенствующими должны стать раннее выявление и рациональная терапия хронических заболеваний, связанных с предрakovыми состояниями. В этом ключе в последние годы пристально изучается возможная роль препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан и др.). Представлен обзор роли препаратов УДХК в предотвращении онкологических заболеваний. Патогенетической основой подобного действия является доказанное нормализующее влияние УДХК на обмен желчных кислот, состояние микробиома и апоптоз. В работе суммированы данные последних лет о способности УДХК противостоять малигнизации в печени, на протяжении всего ЖКТ и за его пределами. Приведенные многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют утверждать, что препараты УДХК, кроме широко известного и многостороннего гепатопротекторного эффекта, могут рассматриваться как действенные и перспективные средства канцеропревенции на всем протяжении пищеварительного тракта и сопряженных с ним органов. Дальнейшие исследования широкого спектра способности УДХК предотвращать малигнизацию органов ЖКТ и за его пределами целесообразны и перспективны.

Ключевые слова: УДХК, желчные кислоты, апоптоз, микробиом, канцеропревенция

Для цитирования: Рейзис А.Р. Урсодезоксихолевая кислота и канцеропревенция. *Медицинский совет*. 2019;(14):39-43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ursodeoxycholic acid and cancer prevention

Ara R. Reyzis, e-mail: bobandara@mail.ru

Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 34 Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

Along with the great progress in the fight against malignant neoplasms through the improvement of surgical care and the development of chemotherapy, the search for strategies and opportunities to prevent cancer is becoming increasingly important and promising. Early detection and rational treatment of chronic precancerous diseases must be a priority. In this regard, the possible role of ursodeoxycholic acid (UDCA, ursosan, etc.) has been closely studied in recent years. An overview of the role of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the prevention of cancer is presented. The pathogenetic basis of this action is the proven normalizing effect of UDCA on bile acid metabolism, microbiome condition and apoptosis. The paper summarizes the latest data on the ability of UDCA to withstand malignization in the liver, throughout the gastrointestinal tract and beyond. These numerous experimental and clinical studies allow us to assert that UDCA drugs, except for the well-known and versatile hepatoprotective effect, can be considered as effective and promising means of cancer prevention throughout the digestive tract and associated organs. Further research into the broad spectrum of UDCA's ability to prevent gastrointestinal malignization and beyond is reasonable and promising.

Keywords: UDCA, bile acids, apoptosis, microbiome, cancer prevention

For citation: Reyzis A.R. Ursodeoxycholic acid and cancer prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):39-43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине диагноз онкологического заболевания перестал быть однозначным приговором. Налицо огромные успехи в борьбе со злокачественными новообразованиями на пути как совершенствования хирургической помощи, так и развития и оптимизации химиотерапии. Но все это в области борьбы с уже состо-

явшимся фактом опухолевого процесса, в то время как еще более значимым и перспективным является поиск стратегий и возможностей предотвращения онкологических заболеваний.

В этом направлении также сделано и продолжает делаться многое: осуществляются медико-социальные программы, развивается вакцинопрофилактика (например, стала реальностью вакцина против гепатита В, кото-

рую справедливо называют первой противораковой вакциной). Но главным и безусловным веянием времени должны стать раннее выявление и рациональная терапия хронических заболеваний, связанных с предраковыми состояниями и собственно онкологией. Именно в этой области интернисты могут и должны внести свою лепту в борьбу с онкологическими заболеваниями.

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

В отношении заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности колоректального рака (КРР), продолжительное время пристально изучается возможная роль препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан и др.).

Уже к началу 2000-х годов стало известно, что одной из возможных причин малигнизации может служить нарушение кинетики желчных кислот в кале при первичном склерозирующем холангите (ПСХ). Так, Tadano T. et al. в 2007 г. [1] показали, что у пациентов с колоректальным раком с высокой достоверностью ($p < 0,001$) отмечается повышение в кале дезоксихолевой (ДОХК) и литохолевой (ЛХК) кислот, являющихся агрессивными факторами онкогенеза, и, наоборот, достоверное снижение гидрофильной УДХК, которая проявила себя в последние годы значимым фактором супрессии онкогенеза и защиты от него [2, 4, 5–8, 11–15].

Особенно угрожающим является многократное учащение кишечных дисплазий (38% против 19%) и колоректального рака (10–50% против 2–10%) при сочетанном течении НЯК и ПСХ, являющихся по современным воззрениям патогенетическим тандемом, двуединым системным поражением «кишечник – печень». Значение раннего выявления этого тандема и роль УДХК (Урсосан) в предотвращении как КРР, так и холангиокарциномы у этих пациентов было показано нами в специальном обзоре [16].

При сочетанном течении ПСХ и ВЗК малигнизация дополнительно обусловлена важнейшей ролью желчных кислот (ЖК) в работе ЖКТ, в частности регулирующим действием ЖК на секрецию кишечника и процессы апоптоза в нем [10]. Нарушение обмена ЖК при ПСХ в сторону преобладания агрессивных ЖК и дефицита УДХК с ее защитными функциями дополнительно предрасполагает к поражению кишечника, возникновению ВЗК и его неблагоприятному течению вплоть до злокачественного перерождения. При этом классические методы лечения, включая хирургические (колэктомию, трансплантацию печени), не только не улучшают ситуацию, но и нередко способствуют возникновению сопряженного заболевания *de novo*.

В настоящее время единственным средством, облегчающим течение этого тандема и снижающим риск малигнизации (колоректальной аденомы, холангиокарциномы), служат препараты УДХК (Урсосан и др.).

Нами уже 15 лет назад (А.Р. Рейзис, 2004) [18] в целенаправленном клиническом исследовании было показано, что УДХК (Урсосан) – это единственный препарат

патогенетического действия, который, будучи применен на фоне ВЗК, в 45,5% случаев нормализует, а в остальных 54,5% в 2–5 раз снижает активность трансаминаз, лишь у 9% пациентов обострение колитического процесса. В противоположность этому препараты силимарина обостряли ВЗК у всех 100% больных, а улучшение печеночных показателей достигалось существенно реже. В 2008–2009 гг. многими исследователями многократно продемонстрировано благоприятное действие УДХК в предотвращении злокачественных новообразований печени и ЖКТ.

В масштабном (1 285 пациентов) двойном слепом рандомизированном клиническом испытании (Alberts D.S., 2005) [2] удалось с высокой достоверностью обнаружить превентивную роль УДХК в отношении колоректальной аденомы (КРА). В течение 3 лет наблюдения в группе пациентов, получавших плацебо ($n = 624$), КРА зарегистрирована в 39%, а в группе, получавшей УДХК ($n = 661$), – у 12% ($p = 0,03$), то есть втрое реже.

Столь же выраженный эффект предотвращения малигнизации показан и в отношении второго (печеночного) «плеча» заболевания. Так, в специально проведенном проспективном исследовании за 1990–2001 гг. из 225 пациентов с ПСХ у 52 (20%) развилась холангиокарцинома [14], причем доказанными предикторами ее развития были поздний диагноз «ПСХ» и отсутствие лечения УДХК. Имела значение также длительность приема УДХК: холангиокарцинома не была выявлена ни у одного из пациентов, получавших препараты УДХК в течение 8 и более лет.

В 2013 г. опубликовано систематическое ревью и метаанализ превентивной роли УДХК в развитии КРА у пациентов с ПСХ, сопряженным с ВЗК [19]. Анализ охватил 763 пациента, из которых КРА обнаружена у 177. При этом частота КРА у пациентов, получавших плацебо, была 35%, а среди получавших УДХК в дозе 8–10 мг/кг/сут вдвое реже – у 19% ($p < 0,005$).

Естественно, что столь благоприятное действие отражается на общей продолжительности жизни этих пациентов. Так, по данным, полученным Wolf J.M. et al. в 2005 г. [7], летальность среди пациентов с документированным сочетанным течением ПСХ и ВЗК ($n = 120$, средний возраст – 43 года, средний срок наблюдения – 3,5 года) в 4 раза ниже в группе получавших УДХК (0,22) по сравнению с группой получавших плацебо (0,9, $p = 0,02$).

Изучение этого вопроса продолжается по сегодняшний день. Уточняются механизмы превентивного действия УДХК при КРР, связанном с НЯК. Так, в экспериментальном исследовании на модели р53-клеточной линии рака толстой кишки показано [5], что УДХК уменьшает выработку регуляторов клеточного цикла СДК4 и СДК6 и замедляет клеточный цикл, а основной мишенью является с-Мус-белок в клетке КРР, и этого действия достаточно для ингибирования избыточной пролиферации раковых клеток.

Известно, что соотношение желчных кислот имеет большое значение для состояния кишечного эпителия, в частности регуляции апоптоза, поддерживающего

баланс между процессами гибели и обновления этих клеток. Появляется все больше доказательств, что непрерывное воздействие гидрофобных желчных кислот, таких как литохолевая, вызванное нарушением их обмена при ВЗК, способствует малигнизации. Действие УДХК (Урсосан), не прямо подавляющее или стимулирующее его, а именно регулирующее апоптоз, нормализующее его, было выявлено нами [17] в клиническом исследовании на модели лекарственного поражения печени при туберкулезе.

В отношении КРР в работе Barrasa J., проделанной в 2013 г. [3], также показано, что УДХК, являясь гидрофильной, регулирующей апоптоз субстанцией, демонстрирует «двойное поведение», обладая как антиапоптотическим, так и проапоптотическим действием, в связи с чем УДХК нормализует этот важнейший механизм жизни клетки и способна защитить колоноциты от малигнизации.

В самое последнее время серьезное внимание уделяется состоянию микробиома кишечника и возможности его оптимизации как важного звена патогенеза и терапии ВЗК. Постулировано положение о взаимодействии между микробиомом кишечника и составом желчных кислот кала как фактора неоплазии и развития колоректального рака. В 2019 г. в рамках III фазы рандомизированного клинического исследования УДХК для профилактики колоректальных аденом [27] сравнили изменение состава микробиома после трехлетнего применения перорального УДХК в дозе 8–10 мг/кг массы тела в день ($n = 198$) или плацебо ($n = 203$). Авторы исследования сделали вывод, что ежедневное использование УДХК оказывает положительное влияние на соотношение видов микроорганизмов в кале и состав микробной флоры кишечника, в связи с чем УДХК, благоприятно изменяющая состав микробных сообществ кала, может рассматриваться как модификатор риска колоректальной аденомы.

Серьезный промежуточный итог в проблеме превентивного влияния препаратов УДХК на частоту заболеваемости КРР при ВЗК подведен в крупном когортном исследовании [20] с использованием общенациональной базы Тайваня за 10 лет. Проведен многофакторный анализ группы получавших УДХК (7 119 человек) и пациентов, не получавших препаратов УДХК (14 238 человек). Колоректальный рак был диагностирован у 76,7 на 100 000 человеко-лет среди получавших УДХК и у 127 на 1 000 000 человеко-лет у не получавших ($p = 0,016$), что с высокой достоверностью демонстрировало, что использование УДХК ведет к снижению риска КРР. При этом имела значение длительность приема препаратов УДХК. Скорректированные в этом отношении «коэффициенты уменьшения опасности» были тем выше, чем дольше пациент принимал УДХК: 28 – 180 дней – 0,55, 181 – 365 дней – 0,63, а более 365 дней – 0,89.

В последние годы накапливается все больше данных о способности УДХК за счет апоптоз-регулирующего и общего цитопротективного действия противостоять малигнизации не только в отношении толстого кишечни-

ка, но и на протяжении всего ЖКТ: поджелудочной железы, желудка, пищевода и даже полости рта.

В работе Kim YJ. et al. В 2017 г. [21] экспериментальной моделью служили клетки рака поджелудочной железы, на которые воздействовали УДХК. Авторы выявили, что УДХК подавляет эпителиально-мезенхимальную трансформацию и размножение раковых клеток за счет снижения фосфорилирования и экспрессии пероксиридоксина-2, в результате чего существенно уменьшалось количество сформированных очагов рака.

В 2018 г. опубликовано исследование о роли желчных кислот в клеточной инвазивности рака желудка Wu Y.C. et al. [22]. Считается, что высокогидрофобные желчные кислоты (ЖК), такие как хено- и дезоксихолевая, связаны с экспрессией циклооксигеназы-2 (COX-2) и усилением продукции простагландина-2 (PGE-2) и могут способствовать канцерогенезу и стимулировать инвазию раковых клеток. В этой работе, исследуя раковые клетки желудка человека, а также их лизаты и субклеточные экстракты, авторы измеряли ферментную активность COX-2 в сопоставлении с клеточной инвазией и влиянием УДХК на эти показатели. Было показано, что УДХК, подавляя экспрессию белка COX-2 и продукцию PGE-2 путем замещения пула агрессивных ЖК, снижает инвазивность опухолевых клеток на 30–50%.

Еще выше «этажом», на уровне пищевода, препараты УДХК также осуществляют канцеропревенцию, в частности у пациентов с пищеводом Барретта (ПБ), заведомо считающимся предраковым состоянием. Долгие годы считалось, что причиной метаплазии эпителия при ПБ являются забросы соляной кислоты, сопровождающие гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ). Однако в последние годы пристально рассматривается особая роль находящихся в составе рефлюксата агрессивных гидрофобных ЖК (дезоксихолевая и др.), из которых преимущественно и состоит желчь человека.

В этой связи предпринимаются попытки исследовать возможности нетоксичной гидрофильной УДХК в качестве защитника эпителиальных клеток от цитотоксического, малигнизующего действия агрессивных ЖК [23–25]. Как в клиническом опыте, так и в экспериментальных условиях исследователям удалось продемонстрировать, что УДХК предотвращает токсическое воздействие агрессивных ЖК, обеспечивая защиту эпителия пищевода.

Было показано, что у пациентов с ПБ, получавших препарат УДХК в дозе 13–15 мг/сут в течение 6 мес., кардинально изменялся состав попавших в желудок ЖК: исходно концентрация УДХК составляла 18,2% от их общего объема, а к концу лечения возрастала до 93,39% ($p < 0,0001$). Параллельно гистохимическими методами обнаружены приостановка окислительного повреждения, клеточной пролиферации и апоптоза эпителия у больных пищеводом Барретта. Авторы считают эти данные достаточным основанием для применения препаратов УДХК в качестве химиопрофилактики ПБ и его перехода в рак пищевода, призывая к более широкому клиническому испытанию этого феномена.

Фундаментальные исследования противоопухолевых эффектов УДХК распространились и на самый верхний «этаж» ЖКТ – плоскоклеточный рак полости рта.

В работе Pang L., Zhao X. et al. [26] авторы обрабатывали культуру клеток плоскоклеточного рака полости рта человека (ГСК-3) с помощью УДХК в различных концентрациях. Исследователям удалось продемонстрировать, что УДХК индуцирует апоптоз раковых клеток, что способствует их гибели. Существенно, что противоопухолевый эффект УДХК был дозозависим, что дополнительно подтверждает причинную связь исследуемых явлений. Авторы полагают, что УДХК может рассматриваться как средство профилактики плоскоклеточного рака полости рта.

Совсем неожиданной стороной изучения УДХК, этой гидрофильной желчной кислоты с широким спектром биологических функций, явилось недавнее исследование, результаты которого продемонстрировали, что УДХК может эффективно ингибировать пролиферацию двух клеточных линий меланомы человека (M14 и A375), а также зависимость этого эффекта от длительности воздействия и концентрации УДХК [28].

Клетки M14 демонстрировали типичные для обратного развития морфологические изменения и более слабую способность к образованию колоний. Анализ с помощью проточной цитометрии показал, что УДХК может вызвать уменьшение митохондриального мембранного потенциала и увеличение уровней активных форм кислорода (АФК) в клетках меланомы. Также было установлено, что УДХК-индуцированный апоптоз клеток меланомы человека M14 осуществляется через ROS-запускаемый митохондриально-ассоциированный путь.

Авторы делают далеко идущий вывод о том, что УДХК может быть рассмотрена как потенциальное лекарственное средство для лечения меланомы человека.

Вышедший в 2019 г. обзор [29] специально посвящен противоопухолевым свойствам УДХК. Как уже было показано, в зависимости от условий УДХК проявляет как про-, так и антиапоптотические свойства по отношению к различным типам клеток. В частности, это лекарственное средство УДХК может защищать эпителиальные клетки от повреждений и апоптоза, одновременно вызывая ингибирование пролиферации и апоптотическую и/или аутофагическую гибель раковых клеток.

В целом авторы обзора подчеркивают, что УДХК имеет потенциал при лечении рака как в качестве химиопротекторного, так и/или химиотерапевтического средства, и считают, что роль УДХК в онкологии заслуживает дополнительного целенаправленного рассмотрения и дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многолетние и многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют сегодня утверждать, что препараты УДХК, кроме широко известного и многостороннего гепатопротекторного эффекта, могут рассматриваться как действенные и перспективные средства канцеропревенции на всем протяжении пищеварительного тракта и сопряженных с ним органов. Также целесообразны и перспективны исследования широкого спектра способности канцеропревенции УДХК и за пределами ЖКТ.

Поступила / Received: 02.09.2019
Отрецензирована / Review: 16.09.2019
Принята в печать / Accepted: 19.09.2019



Список литературы / References

- Tadano T., Kanoh M., Kondoh H., Matsumoto M., Mimura K., Kanoh Y., Sakamoto K., Kamano T. Kinetic analysis of bile acids in the feces of colorectal cancer patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Rinsho Byori*. 2007;55(5):417-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593686>.
- Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M., Einspahr J.G., Green S.B., Bhattacharyya A.K., Guillen J., Krutzsch M., Batta A.K., Salen G., Fales L., Koonce K., Parish D., Clouser M., Roe D., Lance P. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):846-53. doi: 10.1093/jnci/dji144.
- Barrasa J.I., Olmo N., Lisarbe M.A., Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol in vitro*. 2013;27(2):964-77. doi: 10.1016/j.tiv.2012.12.020.
- Pardi D.S., Edward Jr., Loftus V., Kremers W.K., Keach J.C., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):889-893. doi: 10.1053/gast.2003.50156.
- Peiró-Jordán R., Krishna-Subramanian S., Hanski M.-L., Lüscher-Firzlaff J., Zeitz M., Hanski C. The chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits proliferation of colon carcinoma cells by suppressing c-Myc expression. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(5):413-22. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834ef16f.
- Tung B.Y., Emond M.J., Haggitt R.C., Bronner M.P., Kimmy M.B., Kowdley K.V., Brentnall T.A. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):89-95. doi: 10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00008.
- 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;22(9):783-788. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02650.x.
- Brandsaeter B., Isoniemi H., Broomé U., Olausson M., Bäckman L., Hansen B., Schrupp E., Oksanen A., Ericzon B.G., Höckerstedt K., Mäkitalo H., Kirkegaard P., Friman S., Bjørø K. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol*. 2004;40(5):815-822. doi: 10.1016/j.jhep.2004.01.002.
- Burnat G., Rau T., Elshimi E., Hahn E.G., Konturek P.C. Bile acids induce overexpression of homeobox gene CDX-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human Barrett's esophageal mucosa and adenocarcinoma cell line. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(12):1460-1465. doi: 10.1080/00365520701452209.
- Hui Liu, Cheng-Yong Qin, Guo-Qing Han, Hong-Wei Xu, Mei Meng, Zhen Yang. Mechanism of apoptotic effects induced selectively by ursodeoxycholic acid on human hepatoma cell lines. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1652-1658. doi: 10.3748/wjg.v13.i11.1652.
- Serfaty L., De Leusse A., Rosmorduc O., Desaint B., Flejou J.-F., Chazouilleres O., Poupon R.E., Poupon R. Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: an observational study. *Hepatology*. 2003;38(1):203-209. doi: 10.1053/jhep.2003.50311.
- Sjöqvist U., Tribukait B., Ost A., Einarsson C., Oxelmark L., Löfberg R. Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: a prospective, double-blind, randomized controlled pilot study. *Anticancer Res*. 2004;24(5B):3121-3127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510599>.
- Rudolph G., Kloeters-Plachky P., Rost D., Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(6):487-491. doi: 10.1097/MEG.0b013e3281108068.
- Brandsaeter B., Isoniemi H., Broomé U., Olausson M., Bäckman L., Hansen B., Schrupp E., Oksanen A., Ericzon B.-G., Höckerstedt K.,

- Mäkisalo H., Kirkegaard P., Friman S., Björö K. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol.* 2004;40(5):815–822. doi: 10.1016/j.jhep.2004.01.002.
15. Loddenkemper C., Keller S., Hanski M.-L., Cao M., Jahreis G., Stein H., Zeitz M., Hanski C. Prevention of colitis-associated carcinogenesis in a mouse model by diet supplementation with ursodeoxycholic acid. *Int. J. Cancer.* 2006;118(11):2750–2757. doi: 10.1002/ijc.21729.
16. Рейзис А.Р. Урсодоэксихолевая кислота (урсосан) в предотвращении злокачественных новообразований печени и желудочно-кишечного тракта. *Доктор.ру.* 2009;(1):88-93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13042548>
Reizis A.R. Ursodeoxycholic acid (Ursosan) in prevention of malignant tumors of the liver and gastrointestinal tract. *Doktor.Ru = Doctor. Ru.* 2009;(1):88-93. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13042548>.
17. Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. Апоптоз в патогенезе вирусных и лекарственных поражений печени и пути его нормализации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2011;(1):1-4. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/11361>.
Reizis A.R., Borzakova S.N. Apoptosis in the pathogenesis of viral and drug-induced liver damages and the ways of its normalization. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2011;(1):1-4. (In Russ.) <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/11361>.
18. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К., Матанина Н.В. Патогенетическая терапия вирусных гепатитов, протекающих на фоне соматической патологии у детей. *Инфекционные болезни.* 2004;2(3):45-48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9511003>.
Reyzis A.R., Nikitina T.S., Drondina A.K., Matanina N.V. Pathogenetic therapy of viral hepatitis in the presence of somatic pathologies in children. *Infektsionnye bolezni = Infectious diseases.* 2004;2(3):45-48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9511003>.
19. Singh S., Loftus E.V., Talwalkar J.A. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1417-1425. doi: 10.1038/ajg.2013.163.
20. Huang W.K., Hsu H.C., Liu J.R., Yang T.S., Chen J.S., Chang J.W., Lin Y.C., Yu K.H., Kuo C.F., See L.C. The association of ursodeoxycholic acid use with colorectal cancer risk: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e2980. doi: 10.1097/MD.0000000000002980.
21. Kim Y.J., Jeong S.H., Kim E.K., Kim E.J., Cho J.H. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells. *Oncol Rep.* 2017;38(6):3632-38. doi: 10.3892/or.2017.6045.
22. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T., Hsueh C.T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2018;18:75. doi: 10.1186/s12935-018-0569-0.
23. Peng S., Huo X., Rezaei D., Zhang Q., Zhang X., Yu C., Ansuma K., Cheng E., Pham T.H., Wang D.H., Chen M., Souza R.F., Spechler S.J. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307(2):G129-39. doi: 10.1152/ajpgi.00085.2014.
24. Jurgens S., Meyer F., Spechler S.J., Souza R. The role of bile acids in the neoplastic progression of Barrett's esophagus – a short representative overview. *Gastroenterol.* 2012;50(9):1028-1034. doi: 10.1055/s-0032-1312922.
25. Banerjee B., Shaheen N.J., Martinez J.A., Hsu C.-H., Trowers E., Gibson B.A., Della'Zanna G., Richmond E., Chow H.-H.S. Clinical study of ursodeoxycholic acid in Barrett's esophagus patients. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9(7):528-533. doi: 10.1158/1940-6207.CCR-15-0276.
26. Liang Pang, Xin Zhao, Weiwei Liu, Jiang Deng, Xiaotong Tan, Lihua Qiu. Anticancer effect of ursodeoxycholic acid in human oral squamous carcinoma HSC-3 cells through the caspases. *Nutrients.* 2015;7(5):3200-3218. doi: 10.3390/nu7053200.
27. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J., Wertheim B.C., Linhart M., Martinez J.A., Bilagody C., Hornstra H., Alberts D.S., Lance P., Thompson P.A. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med.* 2019;8(2):617-628. doi: 10.1002/cam4.1965.
28. Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y., Chen Q.X., Wang Q., Shen D.Y. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Rep.* 2019;41(1):213-223. doi: 10.3892/or.2018.6828.
29. Goossens J.F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol Ther.* 2019;(26):107396. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.

Информация об авторе:

Рейзис Ара Романовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; консультант, Научно-консультативный клинко-диагностический центр; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34

Information about the author:

Ara R. Reyzis, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Lead Researcher, Clinical Department, Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; Consultant, Scientific Advisory Clinical Diagnostic Center; 34 Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia