

УДК: 616-006:616-084:615.013.8

Возможности канцеропревенции с применением урсодезоксихолевой кислоты

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

Opportunities of cancer prevention using ursodeoxycholic acid

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksymova, E.I. Stilidi

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** канцерогенез, канцеропревенция, урсодезоксихолевая кислота

Онкологические заболевания занимают второе место как причина смертности населения в экономически развитых странах, уступая только заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В разных регионах земного шара число больных опухолями колеблется от 65 до 360 на 100 000 населения [1].

К факторам, способствующим канцерогенезу, относятся:

Наследственная предрасположенность. Наличие семейных форм рака, когда среди членов одной семьи в нескольких поколениях выявляется рак одной и той же локализации. В большинстве случаев наследственная предрасположенность к раку у человека органоспецифична и передается полигенно.

Иммунодепрессия. Иммунодефицитные состояния различного генеза предрасполагают к возникновению опухолей.

Определенный эндокринный фон. В процессе канцерогенеза важную роль играют гормоны, способные стимулировать рост клеток. Это – соматотропин и соматотропный гормон (СТГ), пролактолиберин и пролактин, тиролиберин и тиреотропный гормон (ТТГ), меланолиберин и меланотропный гормон, гонадолиберины, эстрогены. Избыток этих гормонов, как и нарушение баланса между ними,

создает условия, способствующие развитию опухолей.

Хронические воспалительные и вялотекущие пролиферативные процессы. При названных патологических состояниях создается благоприятный фон для действия канцерогенных факторов [2].

Канцерогенез представляет собой сложный патофизиологический процесс, приводящий к возникновению злокачественной опухоли.

В настоящее время рассматриваются несколько теорий канцерогенеза. Согласно мутационной теории, рак возникает вследствие накопления мутаций в специфических участках клеточной ДНК, приводящих к образованию дефектных белков.

Вирусно-генетическая теория говорит о том, что интеграция генома вируса с генетическим аппаратом клетки может привести к опухолевой трансформации клетки.

Физико-химическая теория основной причиной развития опухолей считает воздействие на клетки организма различных физических и химических факторов (рентгеновское и гамма-излучение, кан-

*1295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

церогенные вещества), что приводит к их онко-трансформации.

Теория дисгормонального канцерогенеза рассматривает в качестве причины возникновения опухолей различные нарушения гормонального равновесия в организме.

Дизонтогенетическая теория причиной развития опухолей считает нарушения эмбриогенеза тканей, что под действием провоцирующих факторов может привести к онкотрансформации клеток ткани.

Теория четырёхстадийного канцерогенеза объединяет все вышеперечисленные теории [3].

По современным данным, общий канцерогенез представляет собой сложный многоступенчатый, многоуровневый процесс, в котором принимает участие весь организм в целом, его различные подсистемы, в первую очередь, иммунная и эндокринная, органы-мишени, клетка и её микроокружение, субклеточно-ядерные элементы и генный аппарат.

Устойчивость организма к канцерогенам обусловлена степенью напряжённости врожденного и приобретенного адаптивного иммунитета, исходным уровнем наследственной стабильности, эндокринно-обменными процессами, базовым состоянием органа-мишени, половозрастными и другими многочисленными составляющими этого сложнейшего процесса.

В современной онкологии преобладает теория начальных трансформаций – мутаций, происходящих в генах, которые и являются толчком к инициации злокачественного роста, его промоции и прогрессии.

Раковая клетка обладает следующими биологическими особенностями: тканевая инвазия и метастазирование; уклонение от апоптоза; нечувствительность к ингибиторам роста; стимуляция ангиогенеза; саморегуляция сигналов роста; неограниченный репликативный потенциал; воспалительное микросужение.

Рассматриваются 3 пути активации апоптоза. Согласно 1-му пути активации апоптоза, фактор некроза опухолей- α связывается с ФНО-рецептором и запускает апоптоз. Центральную роль в регуляции апоптоза играют цистеиновые протеиназы (интерлейкин расщепляющие ферменты – каспазы). Их активация через ФНО-рецептор приводит к расщеплению поли-(АДФ-рибозил)-полимеразы, белков sn-RНК (малоядерных РНК), ламина (белка ядерной мембраны) и др. белков.

2 путь активации апоптоза. По аналогичному пути реализуется сигнал от Fas-лиганда, белка клеточной мембраны соседних клеток. Fas-лиганд в виде тримера связывается с Fas-рецептором, передавая сигнал на каспазы. ФНО- и Fas-специфичные рецепторы активируются путем образования олигомеров.

3 путь активации апоптоза. Источником сигнала может быть клеточное ядро. Белок p53, продукт онко-супрессорного гена, который тоже активирует каспазы, может быть активирован посредством не-

репарабельного разрыва ДНК. Утрата клеткой белка p53 ведет к повышенной скорости роста опухоли [4].

Также выделяют следующие ингибиторы апоптоза. Сигналам, активирующим апоптоз, противостоят блокирующие сигналы. К ингибиторам апоптоза относится белок bcl-2 или родственные белки. Ген этого белка присутствует в геноме некоторых вирусов. С помощью белка bcl-2 вирусы тормозят апоптоз, препятствуя преждевременной гибели клетки-хозяина.

В опухолевой трансформации клеток участвуют следующие гены: онкогены- стимуляторы функций, гены роста и пролиферации клеток (Myc, Ras, Los, ABL и другие), антионкогены (потеря функции), гены, отвечающие за запрограммированную смерть клетки (апоптоз): отменяющие запрограммированную смерть: Bcl-2 (стимуляция функций); гены смерти клеток – p53 (потеря функции) [5].

Современные позиции по контролю за возникновением рака построены на применении различных мер профилактики соответственно стадиям развития опухолевого процесса: предопухолевые изменения – ранние стадии рака – прогрессирование опухоли и конечные стадии заболевания. Соответственно рекомендациям ВОЗ, население разделяется на несколько групп: здоровые; лица, находящиеся в группе риска; заболевшие на ранних стадиях процесса и пациенты с распространенным раком. Собственно превенция относится к контингентам здоровых лиц и к группам риска. Базовые превентивные мероприятия сосредоточены на двух основных направлениях – организационных и индивидуальных. Первые предполагают использование методик скрининга (для «здоровых») и мониторинга (для пациентов групп риска и заболевших), надзор и регулирование здоровья населения страны в целом.

Канцеропревенция – это профилактика развития злокачественных опухолей, которая преследует следующие цели: выявление заболевания на ранних стадиях, улучшение качества жизни больных, увеличение продолжительности жизни.

В России принято также разделение онкопрофилактических мероприятий по трём направлениям: первичная, вторичная и третичная.

Первичная профилактика предусматривает здоровый образ жизни и рациональное питание с целью предотвращения развития опухолей.

Вторичная (скрининг) направлена на раннее выявление заболевания в бессимптомную фазу с целью снижения заболеваемости и смертности (для пациентов с предопухолевыми заболеваниями)

Во время скрининга проводится обследование «бессимптомных» лиц с целью выявления ранних форм заболевания. Современные позиции по контролю за возникновением рака построены на применении различных мер профилактики соответственно стадиям развития опухолевого процесса: предопухолевые изменения – ранние стадии рака – прогрессирование опухоли и конечные стадии за-

болевания.

Третичная профилактика проводится с целью профилактики рецидива заболевания (для «излеченных» больных) [6].

Выделяют три уровня онкопревентивных мероприятий:

1) государство и общество (обеспечение конституционного права на здоровье; популяционное регулирование; экологические меры; экономические меры; баланс запретов и стимулов; средства массовой информации)

2) система здравоохранения (организация выявления; методы диагностики и лечения; эпидемиология; медико-генетические исследования; медицинское информирование)

3) индивид (активная самопрофилактика: модификация поведения, пищевых предпочтений; медикаментозная профилактика; значение индивидуальных рисков).

Очевидно, что реализация программ онкопревенции предполагает участие в них как государственных, управленческих структур, так и систем здравоохранения. Однако, ретроспективная оценка результатов онкопрофилактики показала, что ни усилия законодателей, ни значительные бюджетные средства, выделяемые на здравоохранение, не могут обеспечить весомых достижений в предупреждении возникновения злокачественных новообразований [7].

Положительные сдвиги возможны лишь при индивидуальном, персонифицированном подходе к профилактике.

Все представленные меры индивидуальных усилий дают, несомненно, результаты, но наиболее важными из них являются схемы пролонгированной медикаментозной профилактики с целью воздействия на уже сложившиеся матриксные изменения в органах и системах человека.

«Таргетная», направленная терапия и коррекция морфофункциональных общих и локальных предопухольных состояний является базовым направлением онкопревенции [3].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает разнообразными механизмами действия: улучшает гепатобилиарный транспорт и реологические свойства желчи, обнаруживает холеретический эффект; снижает абсорбцию жиров в кишечнике, способствует их адекватному метаболизму в печени; ингибирует синтез эндогенного холестерина и его экскрецию в желчь, проявляя гиполипидемическое действие; стимулирует выведение триглицеридов из гепатоцитов посредством активации липопротеинлипазы, а также ингибирует их синтез из жирных кислот через активацию PPAR (пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора); подавляет активность фактора некроза опухолей, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН- γ) (M. Neumanetal., 2002); возобновляет нарушенную деятельность естественных клеток-киллеров и может замедлять

прогрессирование фиброза печени (Y. Nishigaki et al., 1996); модулирует процессы апоптоза гепатоцитов (M.L. Balmer et al., 2009).

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* открываются все новые механизмы действия этого соединения на клеточном и молекулярном уровнях. В настоящее время появляется все больше данных о снижении риска развития злокачественных опухолей у пациентов, которые длительно принимают УДХК для лечения хронической гепатобилиарной патологии [8].

Многофакторное воздействие УДХК на различные предопухольные состояния печени дают основание для её широкого применения в практике гепатоонкопревенции. Благодаря множественным метаболическим эффектам, УДХК оказывает гепатопротекторное действие на всем континууме гепатоканцерогенеза – при холестазах, стеатозе, стеатогепатите, фиброзе, очаговом некрозе гепатоцитов, что позволяет применять ее в качестве средства профилактики рака печени в группах риска [9].

Использование УДХК ассоциировано с более низкой частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусным гепатитом С и циррозом печени. Такие результаты были получены в открытом сравнительном клиническом исследовании японских авторов (Tarao K. Et al., 2005). 102 пациента с циррозом печени, ассоциированным с гепатитом С (стадия А по Child-Pugh), получали либо УДХК (n=56), либо препараты растительного происхождения с противовоспалительным действием, например глицирризин (n=46). Доза УДХК составляла 150-600 мг в день, длительность терапии – в среднем 3 года. Суммарная частота развития гепатоцеллюлярной карциномы за 5 лет наблюдения у пациентов, получавших УДХК, составила 17,9%, что достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших УДХК (39,1%; p=0,025). По результатам исследования, назначение УДХК пациентам с вирусным гепатитом С и циррозом печени ассоциируется с более низкой частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы.

При непрерывном длительном применении в дозе 8-15 мг/кг в день УДХК обладает доказанным химиофилактическим действием в отношении колоректального рака. Особенно эффективно применение УДХК у пациентов с НЯК и сопутствующим первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) (Pardi D.S. et al., 2003; Khare S. Et al., 2005; Wolf J.M. et al., 2005).

Первичный склерозирующий холангит – относительно редкое холестатическое заболевание печени и желчевыводящих путей, которое в 70-80% случаев ассоциировано с воспалительными заболеваниями кишечника. Учитывая повышенный риск развития гепатобилиарных и колоректальных злокачественных опухолей при ПСХ, это заболевание можно рассматривать как предраковое. У таких пациентов отмечается повышенный риск развития колоректального рака (КРР) вследствие канцерогенного влияния вторичных желчных

кислот на кишечный эпителий. Риск развития гепатобилиарного рака у больных ПСХ повышен (по сравнению со здоровыми лицами) в 161 раз, риск колоректального рака – в 10 раз, риск рака поджелудочной железы – в 14 раз. Частота развития холангиокарциномы у больных ПСХ составляет от 6 до 20% (Schramm C. & Galle P.R., 2005).

В ретроспективном когортном сравнительном исследовании Wolf J.M. et al. (2005) изучалось влияние УДХК на развитие дисплазии, колоректального рака и смертность среди пациентов с язвенным колитом и ПСХ. Из 120 пациентов, включенных в анализ, 28 получали терапию УДХК в различных дозах в течение $3,4 \pm 2,7$ года, но не меньше 6 мес. Кумулятивная частота дисплазии или рака не различалась между группами УДХК и контроля ($p=0,17$), однако показатель общей смертности у пациентов, которые получали УДХК, был достоверно ниже ($p=0,023$). По результатам анализа сделан вывод, что УДХК может повышать выживаемость пациентов с ПСХ и неспецифическим язвенным колитом (НЯК).

УДХК и холангиокарцинома. Комбинация приема УДХК и эндоскопической дилатации стенозированных желчных протоков позволяет снизить частоту холангиокарциномы до 2,8% (холангиокарцинома развилась у 3 из 106 наблюдавшихся больных, в том числе у 2 из 52 пациентов со значимыми участками стенозирования желчных протоков) (Stiehl A. et al., 2002).

Отсутствие терапии УДХК может служить независимым предиктором развития холангиокарциномы, а предварительная терапия урсодеооксиголевой кислотой достоверно снижает вероятность холангиокарциномы (Brandsaeter B. et al., 2004).

В исследовании Rudolph G. et al. (2007) длительная терапия УДХК у пациентов с ПСХ снижала риск развития холангиокарциномы. С 1987 по май 2005 г. в исследование последовательно включили 150 пациентов с ПСХ, но без холангиокарциномы на момент включения. Все они получали терапию УДХК в дозах 8,8-21 мг на 1 кг массы тела в день: с 1987 по 1995 гг. – 8,8 – 15,3 мг/кг; с 1995 по 2000 гг. – 13,8-17,4 мг/кг; с 2001 по 2005 гг. – 18-21 мг/кг, а в некоторых случаях и более высокие дозы. В качестве контроля были взяты данные пациентов клиники Мэйо, которые не получали УДХК. Средняя длительность терапии УДХК составила 6,4 года. Длительность наблюдения за пациентами достигала 18 лет с ежегодным контролем. Общая частота развития холангиокарциномы за весь период составила 3,3% (у 5 пациентов). Через 8,5 лет терапии УДХК ни у одного пациента в дальнейшем случаев развития холангиокарциномы не отмечалось. Исследователи заключили, что риск развития холангиокарциномы у пациентов с ПСХ, принимающих УДХК, снижается пропорционально длительности терапии.

В исследовании во Франции проводилось целенаправленное выявление колоректальных полипов у 114 пациентов с первичным билиарным

циррозом. Частота аденом среди пациентов, ранее леченных УДХК, была ниже, чем среди пациентов, которые не получали УДХК. В другом исследовании в течение 3 лет аденомы кишечника вновь развивались у 28% пациентов, не получавших УДХК, и только у 7% пациентов, получавших УДХК ($p = 0,04$) (Serfaty L., 2003, 2004).

УДХК и дисплазия. В исследованиях, проведенных в США на 59 пациентов с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом и 1285 пациентами с колоректальными аденомами, также было показано, что дисплазия у пациентов, леченных УДХК, выявлялась значительно реже (Tung B.Y. et al., 2001).

Лечение УДХК было связано со снижением общей частоты рецидивов колоректальных аденом и со статистически достоверным снижением (на 39%) рецидивов аденом с дисплазией высокой степени (Alberts D.S. et al., 2005).

УДХК и риск развития колоректального рака. В исследовании Wolf J.M. et al., в 2005 г. изучалось влияние УДХК на развитие дисплазии, колоректального рака и смертность среди пациентов с язвенным колитом и ПСХ. В ретроспективное когортное сравнительное исследование было включено 120 пациентов с НЯК и ПСХ.

28 пациентов получали терапию УДХК в различных дозах в течение $3,4 \pm 2,7$ года, но не меньше 6 мес. Кумулятивная частота дисплазии или рака не различалась между группами УДХК и контроля ($p=0,17$), однако показатель общей смертности у пациентов, которые получали УДХК, был достоверно ниже ($p=0,023$). Был сделан вывод о том, что УДХК может повышать выживаемость пациентов с ПСХ и язвенным колитом.

S. Singh и соавт. (2013) из клиники Mayo (США) провели мета-анализ 8 исследований (из них 5 обсервационных и 3 рандомизированных клинических), включавших сообщения о 177 случаях развития колоректального рака у 763 пациентов с ПСХ и ассоциированными воспалительными заболеваниями кишечника. На основании данных исследования УДХК обладает достоверным превентивным эффектом в отношении высокодифференцированной формы рака.

На степень малигнизации КРР влияют следующие факторы: возраст появления симптомов заболевания; случаи КРР у родственников; давность заболевания; протяженность поражения кишечника; наличие псевдополипов; персистирующий характер воспаления.

По последним данным, УДХК снижает риск развития не только злокачественных опухолей печени и желчных протоков, но и рака толстой кишки. Считается, что превентивный эффект УДХК в отношении колоректального рака связан с устранением канцерогенного влияния вторичных желчных кислот на кишечный эпителий; при этом механизмы канцеропревентивного эффекта продолжают уточняться [10].

В эксперименте на модели р53-клеточной линии рака толстой кишки (НСТ8 и НСТ116) показано, что УДХК подавляет экспрессию особого белка с-Мус, который уменьшает выработку регуляторов клеточного цикла СДК4 и СДК6 и замедляет клеточный цикл. Белок с-Мус является основной мишенью УДХК в клетках рака толстой кишки, и этого действия достаточно для ингибирования избыточной пролиферации раковых клеток

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению печени (EASL), терапия УДХК рекомендована пациентам с ПСХ с высоким риском развития колоректального рака.

На основе анализа современных данных об общем канцерогенезе, а также источниках и путях возникновения и развития гепатоцеллюлярного рака сложилось обоснованное представление о механизмах гепатоканцерогенеза, среди которых ведущее место принадлежит воспалительно-дегенеративным и некробиотическим процессам, ведущим к генным трансформациям и возникновению злокачественного роста.

Гепатоонкопревенция предполагает использование различных методов воздействия как на внешние туморогенные факторы, так и на органо-системные изменения, являющиеся предикторами, а часто и промоторами канцерогенеза. Изложенные выше данные о положительных и разнообразных гепатоонкопротекторных эффектах УДХК позволяют сделать заключение о необходимости широкого использования УДХК в последовательной цепи мероприятий по предупреждению и развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

Препараты УДХК относятся сегодня к лекарствам первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, но показания к их назначению продолжают расширяться по мере изучения новых терапевтических свойств этой молекулы.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Чисова В. П., Старинского В. В., Петровой Г. В., М., 2011.
2. Grigg F., Chiriva-Internati M. – Cancer: looking for simplicity and finding complexity. *Cancer Cell International* 2006. – № 6; Vol. 4, doi 10.1186.
3. Шапошников А. В. Гепатоонкопревенция. Концепция и принципы реализации: пособие для врачей / А. В. Шапошников. – М.: Форте принт, 2013. – 80 с.: ил.
4. Wittaker S., Marais R., Zhu Ax – The role of signalling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2010, 29, 4989–5005.
5. Imbeaud S., Ladeiro Y., Zucmann-Rossi J. – Identification of Novel Oncogenes and Tumor Suppressors in Hepatocellular Carcinoma. *Semin. Liver Dis*, 2010, 30, pp. 75–86.
6. Andreana L., Burroughs A. K. – Treatment early hepatocellular carcinoma: How to predict and prevent recurrence. *Digestive and Liver Disease*, 2010, v.42, suppl. 3, pp. 249–257.
7. Шапошников А. В., Рядинская А. А. – Системный подход в гепатоонкопревенции. // РЖГТК. – 2013. – Прилож. № 40., т. 23, N 1. – стр. 67.
8. Kotb M. A. – Molecular Mechanisms of Ursodeoxycholic Acid Toxicity and Side Effects: Ursodeoxycholic Acid Freezes Regeneration and Induced Hibernation Mode. *Int. J. Mol.Sc.* – 2012. – № 13. – PP. 8882–8914.
9. Gamboa A., Tiab G., Massad J. – The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. –AGH. – 2011– Vol. 2, № 1. –PP. 43–49.
10. Молчанов Д.В. Гепатопротекторный и канцеропреентивный эффекты урсодезоксихолевой кислоты: потенциал применения Урсодезоксихолевой кислоты в разных областях медицины / Д.В. Молчанов // *Здоров'я України*. – 2012. – № 4(26). – С.33

Возможности канцеропревенции с применением урсодезоксихолевой кислоты

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

Статья посвящена актуальной теме современной медицины – проблеме онкологических заболеваний и возможностям канцеропревенции с использованием препаратов урсодезоксихолевой кислоты. В статье освещаются современные теории канцерогенеза, описываются факторы, способствующие канцерогенезу, рассматриваются 3 пути активации апоптоза, подробно описываются меры профилактики опухолевых заболеваний соответственно стадиям развития опухолевого процесса. Согласно последним рекомендациям, онкопрофилактические мероприятия разделены по трём направлениям: первичная, вторичная и третичная профилактика. Также выделяют три уровня онкопреентивных мероприятий: государство и общество система здравоохранения, индивид.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является универсальным гепатопротектором с антихолестатическими, антиапоптотическими, антифибротическими, противовоспалительными свойствами и может применяться врачами разных специальностей для защиты печени от повреждающего влияния различных лекарственных средств, а также для профилактики определенных видов

злокачественных новообразований. В данном обзоре приведены результаты некоторых экспериментальных и клинических исследований, раскрывающих потенциал канцеропреventивного действия УДХК при различных заболеваниях.

Ключевые слова: канцерогенез, канцеропреvention, урсодезоксихолевая кислота

Opportunities of cancer prevention using ursodeoxycholic acid

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksymova, E.I. Stilidi

Article is devoted to the actual topic of modern medicine – the problem of cancer and opportunities of cancer prevention using ursodeoxycholic acid. The article highlights the modern theory of carcinogenesis, describes the factors that contribute to carcinogenesis, considered 3 activation pathways of apoptosis, detailed measures of prevention of tumor diseases, respectively stages of development of cancer. According to the latest recommendations, oncological prophylactic activities are divided into three areas: primary, secondary and tertiary prevention. Also, there are three levels of oncological prophylactic activities: state and society, health care system, the individual.

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a universal hepatoprotector with antiholestatic, anti-apoptotic, anti-fibrotic, anti-inflammatory properties and can be used by doctors of different specialties to protect the liver from the damaging influence of various drugs, as well as for the prevention of certain types of cancer. This review presents the results of some experimental and clinical studies that reveal the potential can action of UDCA in various diseases.

Key words: carcinogenesis, cancer prevention, ursodeoxycholic acid