

Желчные кислоты – фактор риска развития колоректального рака

Л.М. Крумс, Р.Б. Гудкова, Л.Х. Индейкина, Е.А. Сабельникова, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Желчные кислоты (ЖК) впервые рассмотрены в качестве канцерогенов в 1939 г. С тех пор накопленные данные подтверждают, что высокие уровни ЖК в толстой кишке являются важным фактором риска развития колоректального рака (КРР) у людей, регулярно употребляющих жирную пищу. Вторичные ЖК, образующиеся в кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры, вызывают образование реактивных форм кислорода и азота, повреждают клеточные мембраны, митохондрии и ДНК, нарушают апоптоз, вызывают мутации клеток и их озлокачествление. Таким образом, ЖК, диета с высоким содержанием жира и кишечная микрофлора относятся к факторам риска развития КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, желчные кислоты, кишечная микрофлора, высокожировая диета, апоптоз.

Для цитирования: Крумс Л.М., Гудкова Р.Б., Индейкина Л.Х. и др. Желчные кислоты – фактор риска развития колоректального рака. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 93–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000457

Bile acids are a risk factor for colorectal cancer

L.M. Krumz, R.B. Gudkova, L.Kh. Indejkina, E.A. Sabelnikova, A.I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

Bile acids were first considered carcinogenic in 1939. Since then, accumulated data have associated colon cell changes with high levels of bile acids as an important risk factor for developing colorectal cancer, which is more common among people who consume large amounts of dietary fat. Secondary bile acids formed under the influence of the intestinal microbiota can cause the formation of reactive forms of oxygen and nitrogen, disruption of the cell membrane, mitochondria, DNA damage, reduction of apoptosis, increased cell mutation, turning them into cancer cells. High-fat diet, intestinal microflora, bile acids are a risk factors for colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, bile acids, intestinal microflora, high fat diet, apoptosis.

For citation: Krumz L.M., Gudkova R.B., Indejkina L.Kh., et al. Bile acids are a risk factor for colorectal cancer. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 93–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000457

ДХК – дезоксихолевая кислота

ЖК – желчные кислоты

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

КРР – колоректальный рак

ЛХК – литохолевая кислота

ТК – толстая кишка

УДКХ – урсодезоксихолевая кислота

FGF19 – фактор роста фибробластов 19

Согласно базе Всемирной организации здравоохранения, колоректальный рак (КРР) занимает третье место по частоте у мужчин и второе у женщин. Одним из главных факторов риска КРР является пожилой возраст. Вероятность его развития существенно возрастает после 55 лет и становится особенно заметной после 70–75 лет [1, 2]. Другим фактором риска КРР является генетическая предрасположенность [3]. Многие исследователи выделяют заболевания, на фоне которых чаще, чем у здоровых людей, возникает КРР, например аденоматозные полипы кишечника, язвенный колит и онкологические заболевания в анамнезе [3].

Жирная пища, пищевые волокна и желчные кислоты

Эпидемиологические наблюдения и экспериментальные модели на грызунах показали положительную корреляцию между содержанием жира в рационе, желчных кислот (ЖК) в кале и частотой возникновения КРР. В 1973 г. А. Berg сообщил, что риск развития КРР выше среди людей, регулярно употребляющих в пищу красное мясо с высоким содержанием насыщенных жирных кислот [4]. В 2010 г. Н.В. Kirkegaard и соавт. при длительном наблюдении 55 487 датских мужчин и женщин установили, что соблюдение диеты с низким содержанием жиров, отказ от курения

и алкоголя сопряжено с низким риском возникновения КРР [5]. Е. Bayerdorffer и соавт. установили, что уровень дезоксихолевой кислоты (ДХК) оказался значительно выше в сыворотке пациентов с колоректальной аденомой [6, 7]. В дальнейшем подтверждено, что у людей, потребляющих продукты с высоким содержанием жира и говядины, возрастает содержание вторичных ЖК в кале и частота КРР и, наоборот, диета, богатая овощами и фруктами, уменьшает заболеваемость КРР [8–11]. Влияние жира и ЖК на частоту КРР подтверждено в серии работ. Так, у здоровых сельских африканцев отмечен низкий уровень ЖК в кале, а частота КРР составляла <5:100 000 человек, между тем как у афроамериканцев, проживающих в США и употребляющих пищу с высоким содержанием жира, установлен самый высокий риск КРР в США – 65:100 000 [12, 13].

Профилактическую роль в развитии КРР играют пищевые волокна [11]. Они фрагментируются симбионтной кишечной микрофлорой до короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). КЖК имеют важное значение в поддержании минерального обмена в организме, обеспечивают колоноцит энергией, а также регулируют апоптоз, тем самым реализуя антиканцерогенный эффект [13]. А.Л. Farhana и соавт. представили данные о заболеваемости КРР среди популяций, мигрирующих из стран с низким уровнем заболеваемости КРР в страны с высокой заболеваемостью. Так, у людей,

переезжающих из Японии на Гавайи, в течение одного поколения частота КРР достигла статистически значимого высокого уровня. Увеличение заболеваемости КРР авторы объяснили высоким содержанием в рационе красного мяса и жира, которые стимулируют выделение большого количества ЖК, участвующих в канцерогенезе [14].

Энтерогепатическая циркуляция ЖК

ЖК синтезируются в гепатоцитах из холестерина, конъюгируются с глицином и таурином и поступают с желчью в желчный пузырь. После приема пищи холецистокинин, образующийся в двенадцатиперстной кишке, стимулирует сокращение желчного пузыря и выделение желчи в желудочно-кишечный тракт. В тонкой кишке ЖК способствуют растворению и абсорбции триглицеридов и жирных кислот, затем деконъюгируются микробными гидролазами и частично реабсорбируются посредством пассивной диффузии. Большинство деконъюгированных ЖК активно всасываются в подвздошной кишке вместе с ионами Na^+ [15, 16]. В илеоцитах под влиянием первичных ЖК происходит активация фарнезольного рецептора (FXR). Последний способствует синтезу фактора роста фибробластов 19 (FGF19), который захватывает деконъюгированные ЖК и через систему воротной вены доставляет их в гепатоцит [17]. При достаточном количестве интестинального гормона, достигающего печени, синтез ЖК тормозится путем сигнальной системы. При дефиците FGF19 уменьшаются абсорбция ЖК в подвздошной кишке и их поступление в печень [18, 19]. Дефицит FGF19 через сигнальную систему активизирует синтез новых ЖК. При этом количество ЖК, поступающих в тонкую кишку, возрастает, в то время как реабсорбция их в илеоците снижена. Таким образом, конъюгированные ЖК выделяются в просвет кишки, участвуют в переваривании и абсорбции жира и жирорастворимых витаминов, реабсорбируются в подвздошной кишке, и большинство из них (90–95%) транспортируются через воротную вену обратно в печень. В печени ЖК конъюгируются с глицином и таурином и повторно секретируются в желчный пузырь, а затем в просвет кишки. Так осуществляется энтерогепатическая циркуляция ЖК [19]. В норме лишь 5–10% их не подвергается реабсорбции, поступает в толстую кишку (ТК) и выделяется с калом. Нарушение энтерогепатической циркуляции ЖК ведет к увеличению их содержания в ТК и повышенному риску развития КРР.

Роль кишечной микрофлоры и ЖК в развитии КРР

Положение о том, что взаимодействие микробиоты и ЖК оказывает влияние на развитие КРР, известно давно [20, 21]. Микробиом кишечника признается как один из модуляторов КРР. В экспериментальных условиях показано, что *Fusobacterium nucleatum* и *Esherichia coli*, в изобилии обнаруживаемые у пациентов с КРР, способствуют неоплазии.

Обнаружен целый ряд бактериальных онкогенных механизмов, включая подавление апоптоза и выработку генотоксинов [22, 23]. ЖК, в избыточном количестве поступающие в ТК при употреблении жирной пищи, под влиянием микрофлоры дегидроксилируются и превращаются во вторичные ЖК: холевая кислота – в ДХК, а хенодезоксихолевая – в литохолевую (ЛХК) [24]. При поступлении в ТК ДХК и ЛХК оказывают антимикробное действие, повреждая мембрану бактерий. При этом ДХК обладает в 10 раз более выраженным антимикробным действием, чем ЛХК [12, 24].

Установлено, что возникновение КРР у подопытных мышей коррелировало со сдвигами в фекальной микрофлоре. Так, ДХК способствует увеличению пула *Clostridiaceae* и *Enterobacteriaceae* и уменьшению числа бифидобактерий [20]. Изменения микробиома кишечника способствуют формированию опухоли у генетически восприимчивого хозяина. У людей с генетической предрасположенностью к КРР пища, богатая насыщенными жирными кислотами, способствует росту сульфитредуцирующей *Bilophia wadsworthia* [24]. Бактерии, продуцирующие сероводород, триметиламин, холин, обладают генотоксичной активностью, что установлено *in vitro* [25, 26]. Доказано, что микробиота участвует в метаболизме красного мяса, в синтезе холина, триметиламина и сероводорода. Возможно, это еще один механизм того, как опосредованные ЖК изменения кишечной микробиоты стимулируют онкогенез в ТК. С другой стороны, микробы осуществляют метаболизм клетчатки. Продукты фрагментации пищевых волокон, КЖК, являются источником энергии и играют роль в канцеропревенции.

ЖК и КРР

Вторичные ЖК, присутствующие в содержимом ТК в высоких концентрациях, повреждают клеточные мембраны и кишечный эпителий, оказывающие в дальнейшем стимуляцию репаративных механизмов, воспалительную реакцию и пролиферацию клеток. Они индуцируют продукцию активных форм кислорода и азота в слизистой оболочке ТК, вызывая окислительный стресс и стимуляцию оксидазы и фосфолипазы-А2, что приводит к повреждению митохондрий и ДНК. Повреждения ДНК вызывают мутацию генома клеток ТК [25, 27–29]. Приобретенные дефекты раннего митоза клеток вызывают переход их в предраковое состояние. При хроническом воздействии ЖК эпителиальные клетки ТК становятся устойчивыми к апоптозу. Это связано с тем, что ЖК разрушают в клетках опухолевый супрессор p53, контролирующий процесс восстановления ДНК [27, 30]. Устойчивость к апоптозу опосредуется рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) и его нисходящей передачей сигналов, включая митоген-активируемую протеинкиназу, фосфоинозитид-3-киназу (PI3K)/Akt, ядерный фактор активированных В-клеток (NF-κB) и каспазу-3 [27–30]. Клетки с геномными нарушениями и устойчивостью к апоптозу приобретают большую мутацию и в итоге становятся раковыми клетками [31]. Через мускариновый рецептор и β-catenin ЖК нарушают дифференцировку стромальных эпителиальных клеток ТК, индуцируя развитие раковых стволовых клеток [29, 32]. ЛХК и ДХК регулируют экспрессию генов в направлении развития опухоли: снижают экспрессию антигенов I класса гистосовместимости человека (HLA) на

Сведения об авторах:

Крумс Лариса Михайловна – д.м.н., с.н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

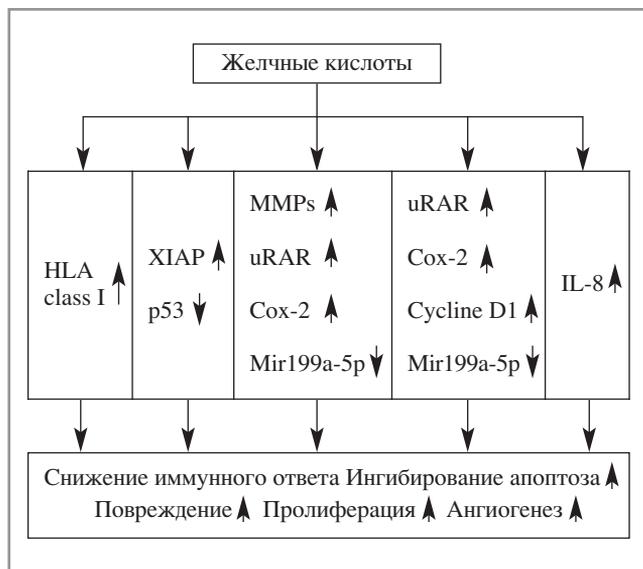
Гудкова Раиса Борисовна – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-клинических исследований

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. директора по научной работе

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника

Контактная информация:

Индеекина Лилия Хасанбековна – зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника; тел.: +7(926)529-91-88; e-mail: lilia75.07@mail.ru



Гены, участвующие в механизме канцерогенеза, развивающегося под влиянием ЖК [35].

HLA class I – лейкоцитарный антиген I класса, XIAP – X-связанный ингибитор белка апоптоза, p53 – белок 53, MMPs – матриксная металлопротеиназа, uRAR – рецептор урокиназы, Cox-2 – циклооксигеназа-2, CyclinD1 – циклин D1, Mir199a-5p – циркулирующие микроРНК, IL-8 – интерлейкин 8.

поверхности колоректальных раковых клеток. Потеря экспрессии антигена HLA помогает опухолевым клеткам избежать иммунного контроля. Это считается одним из механизмов, посредством которых ЖК способствуют развитию опухоли: они повышают способность раковых клеток к устойчивости к апоптозу за счет усиления экспрессии XIAP и деградации белка p53, стимулируют пролиферацию и инвазию. Для роста опухоли и метастазирования важен рост сосудистой сети, т. е. способность к ангиогенезу. Многие белки идентифицированы как ангиогенные активаторы. К ним относятся сосудистый эндотелиальный фактор, основной фактор роста фибробластов, ангиотонин [29, 33, 34], а также ряд онкогенов: матриксная металлопротеиназа, рецептор урокиназы (uPAR), циклооксигеназа-2, циклин D1 и miR199a-5p [35, 36]. Вторичные ЖК способствуют прогрессированию КРР за счет усиления активности ангиогенеза (см. рисунок). ДХК и ЛХК стимулируют экспрессию

интерлейкина-8, который обеспечивает передачу сигналов, способствующих росту опухоли и метастазированию [35, 37], а простагландин E2 стимулирует рост КРР и В-клеточной лимфомы [38].

Таким образом, ЖК способствуют развитию КРР посредством множества механизмов, включая ингибирование апоптоза, усиление пролиферации раковых стволовых клеток, инвазию и ангиогенез, повреждение ДНК. Они регулируют экспрессию генов в направлении развития опухоли: снижают экспрессию HLA I класса на поверхности колоректальных раковых клеток. Потеря экспрессии HLA помогает опухолевым клеткам избежать иммунного контроля. Это считается одним из механизмов, посредством которых ЖК способствуют развитию КРР.

Профилактика КРР

В настоящее время профилактика КРР – одна из нерешенных проблем. Проводимые научные изыскания в этой области окажут неоспоримый положительный вклад. Соблюдение диеты с низким содержанием жира и красного мяса, диета с достаточным содержанием растительной клетчатки (овощи, фрукты, злаковые культуры) оказывает положительное влияние на уменьшение частоты КРР.

Воздействие избытка ЖК можно нивелировать использованием препаратов, содержащих урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). В отличие от первичных ЖК, которые являются гидрофобными, УДХК гидрофильна. Она способна ингибировать синтез ЖК в печени, изменять их состав в ТК и снижать концентрацию токсичных вторичных ЖК в кале [39, 40]. Препараты кальция связывают ЖК и выделяются с калом в виде кальциевых мыл желчных кислот. Изучена роль витамина D, способствующего синтезу фолиевой кислоты, и витамина А, которые обладают противоопухолевым эффектом [41].

Заключение

Пища с высоким содержанием жира, ЖК и кишечная микробиота являются факторами, стимулирующими онкогенез. Диета с высоким содержанием жиров стимулирует повышенный синтез и секрецию ЖК. Происходит рост 7α-дегидроксилирующих бактерий, которые повышают уровень вторичных ЖК, вызывающих риск заболевания раком толстой кишки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пасевич Д.М., Сушков С.А., Семенов В.М. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований толстой кишки. *Новости хирургии*. 2016;24(2):184-92 [Pasevich DM, Sushkov SA, Semenov VM. Molecular Genetic Aspects of Malignant Colon Tumors. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(2):184-92 (In Russ.)]. doi: 10.18484/2305-0647
2. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Rev Patol*. 2011;6:479-507. doi: 10.1146/annurev-patol-011110-130235
3. Thi Nguyen, Hong-Quan Duong. The molecular characteristics of colorectal cancer: implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett*. 2018;16(1):9-18. doi: 10.3892/ol.2018.8679
4. Berg A. Nutrition, development, and population growth. *Popul Bull*. 1973;29:36-7.
5. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5504. doi: 10.1136/bmj.c5504
6. Bayerdörffer E, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkühn T, Wiebecke B, Köpcke W, Paumgartner G. Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1993;104:145-51.
7. Bayerdörffer E, Mannes GA, Ochsenkühn T, Dirschedl P, Wiebecke B, Paumgartner G. Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas. *Gut*. 1995;36:268-73. doi: 10.1136/gut.36.2.268
8. Nagengast FM, Grubben MJ, van Munster IP. Role of bile acids in colorectal cancerogenesis. *Eur J Cancer*. 1995;31A(7-8):1067-70.
9. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Fan GQ, Xiao SD. Association between fecal bile acids and colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Yonsei Med J*. 2008;49:792-803. doi: 10.3349/ymj.2008.49.792
10. Imary CH, Radley S, Davis A, Barker G, Hendrickse CW, Donovan IA, et al. Faecal unconjugated bile acids in patients with colorectal cancer or polypos. *Gut*. 1992;33:1239-45.

11. Ou J, Delani JP, Zhang M, Sharma SO. Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids colon cancer risk populations. *Nutr Cancer*. 2012;64:34-40. doi: 10.1080/01635581
12. Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: underrecognized cause of colon cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12:164. doi: 10.1186/1477-7819-12-164
13. Ou J, Carbonero F, Zoetendal E, De Lany P, et al. Diet, microbiota and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:111-20. doi: 10.3945/ajcn.112.056689
14. Farhana L, Nangia-Makker P, Arbit E, Shango K, Sarkar S, Mahmud H, et al. Bile acid: a potential inducer of colon cancer stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:181. doi: 10.1186/s13287-016-0439-4
15. Hofmann AF, Cravetto C, Molino G, Belforte G, Bona B. Simulation of the metabolism and enterohepatic circulation of endogenous deoxycholic acid in humans using a physiologic pharmacokinetic model for bile acid metabolism. *Gastroenterology*. 1987;93:693-709.
16. Li T, Cyiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev*. 2014;66:948-83. doi: 10.1124/pr113008201
17. Song KH, Li T, Owsley E, Strom S, Chiang JY. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7 α -hydroxylase gene expression. *Hepatology*. 2009;49:297-305. doi: 10.1002/hep.22627
18. Lundasen T, Gälman C, Angelin B, Rudling M. Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man. *J Intern Med*. 2006;260:530-6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.017
19. Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez T, et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World Gastroenterol*. 2009;15:804-16. doi: 10.3748wjg.15804
20. Reddy BS. Role of bile metabolites in colon cancerogenesis. Animal models. *Cancer*. 1975;36:2401-6.
21. Ocvirk SL, O'Keefe SJ. Influence of Bile Acids on Colorectal Cancer Risk: Potential Mechanisms Mediated by Diet – Gut Microbiota Interactions. *Curr Nutr Rep*. 2017;6(4):315-22. doi: 10.1007/s13668-017-0219-5
22. Alexander J, Scott AJ, Pouncey A, et al. Colorectal carcinogenesis; an archetype of gut microbiota-host interaction. *E-Cancer Med Sci*. 2018;12:865. doi: 10.3332/ecancer.2018.865
23. O'Keefe SJD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastrointest Hepatol*. 2016;13:691-706. doi: 10.1038/nrgastro.2016.165
24. Schulz MD, Atay C, Heringer J. High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. *Nature*. 2014;514:508-12. doi: 10.1038/nature13398
25. Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A. Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors. *Trends Mol Med*. 2011;17:564-72. doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.10
26. Craciun S, Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycol radical enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(52):815-22. doi: 10.1073/pnas.1215689109.24
27. Qiao D, Gaitonde SV, Qi W, Martinez JD. Deoxycholic acid suppresses p53 by stimulating proteasome-mediated p53 protein degradation. *Carcinogenesis*. 2001;22:957-64. doi: 10.1093/carcin/22.6.956
28. Shant J, Cheng K, Marasa BS, Wang JY, Raufman JP. Akt-dependent NF- κ B activation is required for bile acids to rescue colon cancer cells from stress-induced apoptosis. *Exp Cell Res*. 2009;315:432-50. doi: 10.1016/j.yjcr.2008.11.003
29. Raufman JP, Shant J, Guo CY, Roy S, Cheng K. Deoxycholytaurine rescues human colon cancer cells from apoptosis by activating EGFR-dependent PI3K/Akt signaling. *J Cell Physiol*. 2008;215:538-49. doi: 10.1002/jcp.21332
30. Turner DJ, Alaish SM, Zou T, Rao JN, Wang JY, Strauch ED. Bile salts induce resistance to apoptosis through NF- κ B-mediated XIAP expression. *Ann Surg*. 2007;245:415-25. doi: 10.1097/01sia000023663172698/99
31. Arvind P, Papavassiliou ED, Tsioulis GJ, Duceman BW, Lovelace CI, Geng W, et al. Lithocholic acid inhibits the expression of HLA class I genes in colon adenocarcinoma cells. Differential effect on HLA-A, -B and -C loci. *Mol Immunol*. 1994;31:607-14.
32. Pai R, Tarnawski AS, Tran T. Deoxycholic acid activates beta-catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. *Mol Biol Cell*. 2004;15:2156-63. doi: 10.1091/mbc.E03-12-0894
33. Oshio H, Abe T, Onogawa T, Ohtsuka H, Sato T, Ii T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activates cyclooxygenase-2 gene transcription through bile acid transport in human colorectal cancer cell lines. *J Gastroenterol*. 2008;43:538-49. doi: 10.1007/s00535-008-2188-3
34. Thi Thinh Nguyen, Trong Thuan Ung, Nam Ho Kim, Young Do Jung. Role of bile acids in colon carcinogenesis. *World J Clin Cases*. 2018 Nov 6;6(13):577-88. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.577
35. Nguyen TT, Lian S, Ung TT, Xia Y, Han JY, Jung YD. Lithocholic Acid Stimulates IL-8 Expression in Human Colorectal Cancer Cells Via Activation of Erk1/2 MAPK and Suppression of STAT3 Activity. *J Cell Biochem*. 2017;118:2958-67. doi: 10.1002/jcb.2595
36. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Fahey TJ 3rd. Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic cancer cell lines. *Carcinogenesis*. 2004;25:419-23. doi: 10.1093/carcin/bgh010
37. Mühlbauer M, Allard B, Bosserhoff AK, Kiessling S, Herfarth H, Rogler G, et al. Differential effects of deoxycholic acid and taurodeoxycholic acid on NF- κ B signal transduction and IL-8 gene expression in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286:G1000-G1008. doi: 10.1152/ajpgi.00338.2003
38. Hess LM, Krutzsch MF, Guillen J, Chow HH, et al. Result of a phase I multiple-dose clinical study of ursodeoxycholic. *Acid Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:861-7.
39. Kim EK, Cho JH, Kim E, Kim YJ. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem-like cell growth. *PLoS One*. 2017;12:181-3. doi: 10.1371/journal.pone.0181183
40. Logan RE, Grainge MJ, Sheperd VC, et al. Aspirin and folic acid for prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008;1:29-38.
41. Wu K, Peatz EA, Willett WC, et al. A randomized trial on folic acid of risk recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr*. 2009;6:1623-31. doi: 10.3945/ajcn.2009.283

Поступила 15.08.2019