

Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка

С.В. Щелоченков, к.м.н.

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Щелоченков, workmedbox@gmail.com

Для цитирования: Щелоченков С.В. Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 50–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-50-55

*Рак желудка входит в число наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. Выявление ранних форм и предраковых состояний желудка является приоритетной задачей. Этиопатогенетические механизмы канцерогенеза изучены недостаточно, установлена тесная связь с инфекцией *Helicobacter pylori*, значение дуоденогастрального рефлюкса как самостоятельного или опосредованного фактора не определено. В статье представлены современные данные о роли дуоденогастрального рефлюкса в развитии патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка. В качестве одного из возможных методов поддержания и восстановления гомеостаза желчных кислот и предотвращения их повреждающего воздействия на слизистую оболочку желудка рассматривается применение урсодезоксихолевой кислоты.*

Ключевые слова: желчные кислоты, дуоденогастральный рефлюкс, рак желудка, кишечная метаплазия, атрофический гастрит, энтерогепатическая циркуляция, урсодезоксихолевая кислота

Рак желудка (РЖ), несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении, по-прежнему остается сложной медико-социальной проблемой: занимает пятое место в структуре онкологических заболеваний и третье место среди причин смерти от рака во всем мире [1]. Такие тревожные статистические данные связаны с поздним выявлением РЖ, когда наблюдаются обширная инвазия и метастазирование. Напротив, в случаях с ранним обнаружением РЖ средняя пятилетняя выживаемость может превышать 90% [2]. Исходя из современных представлений, канцерогенез желудка – последовательный многоступенчатый процесс, известный как каскад Корреа и включающий хрониче-

ский поверхностный гастрит, атрофический гастрит (АГ), кишечную метаплазию (КМ), дисплазию, внутрислизистую карциному и инвазивную неоплазию [3]. Среди указанных стадий КМ определяется как предраковое состояние слизистой оболочки желудка, результат воздействия на которое во многом определяет потенциал канцерогенеза. Среди ведущих этиологических факторов РЖ центральное место занимает инфекция *Helicobacter pylori*, влияющая прямо и опосредованно на слизистую оболочку желудка и выступающая основным триггером в каскаде Корреа. *H. pylori* признан Всемирной организацией здравоохранения канцерогеном класса I, в многочисленных исследованиях доказана

его роль в развитии АГ и КМ. Установлено, что не менее 95% случаев некардиального рака этиопатогенетически связано с *H. pylori*. Определение групп риска в отношении развития РЖ основано на совокупности эндоскопических, морфологических данных, а также уровней пепсиногенов – серологических маркеров атрофии слизистой оболочки при обязательном установлении статуса по *H. pylori* [4]. В многочисленных исследованиях показано, что эрадикация *H. pylori* предотвращает развитие атрофии и должна проводиться пациентам с неатрофическим гастритом. В странах с высокой распространенностью РЖ (более 20 на 100 000) признана эффективной и экономически целесообразной

тактика массовой эрадикации *H. pylori*. Благодаря реализации такой стратегии в экономически развитых странах удалось заметно снизить распространенность РЖ за последние десятилетия.

Ведущая этиологическая роль *H. pylori* в развитии некардиального рака не вызывает сомнений, уровень инфицирования остается высоким в большинстве стран. В частности, в России он достигает 78,5%. При этом только у 2–3% *H. pylori*-позитивных пациентов диагностируется РЖ [5]. Очевидный дисбаланс требует поиска дополнительных триггеров, запускающих механизмы канцерогенеза. Среди потенциальных факторов, участвующих в онкогенезе РЖ, – патологическое воздействие желчных кислот на слизистую оболочку желудка. Исследования по данному вопросу немногочисленны, а полученные данные с учетом дизайна, объема выборки в значительной мере противоречивы.

Биологическая роль и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

Желчные кислоты являются производными холановой кислоты. Их биосинтез – это основной метаболический путь катаболизма холестерина. Гидроксилирование и модификация холестерина в желчные кислоты превращает гидрофобный компонент мембраны в амфипатические соединения, которые могут служить мощными физиологическими детергентами для абсорбции и транспорта питательных веществ, в частности жиров и жирорастворимых витаминов, а также в качестве универсальных сигнальных молекул [6]. Биологическая роль желчных кислот многообразна. Они модулируют клеточные сигнальные пути, включая мобилизацию кальция, циклический синтез аденозинмонофосфата и активацию

протеинкиназы С [7]. Желчные кислоты стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1-бета клетками Купфера [8]. Желчные кислоты также стимулируют передачу сигналов рецепторами инсулина [9]. В бурой жировой ткани желчные кислоты активируют TGR5, рецептор, связанный с белком Gai [10]. TGR5 принимает участие в углеводном обмене за счет стимуляции выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы, а также снижения инсулинорезистентности периферических тканей [11–13].

В печени вырабатываются все 14 ферментов, необходимых для синтеза *de novo* двух первичных желчных кислот – холевой (3-альфа, 7-альфа, 12-альфа-тригидроксихолановая кислота) и хенодезоксихолево-вой (3-альфа, 7-альфа-дигидроксихолановая кислота) [14]. Ежедневно в печени человека синтезируется около 0,2–0,6 г желчных кислот, большинство из них конъюгированы с глицином или таурином для снижения токсичности и повышения растворимости. В кишечнике происходит деконъюгирование холевой и хенодезоксихолево-вой кислот. Под действием фермента кишечной микрофлоры 7-альфа-дегидроксилазы происходит отщепление 7-альфа-гидроксигруппы, в результате чего образуются вторичные желчные кислоты – дезоксихолево-вая и литохолево-вая. Холевая, хенодезоксихолево-вая и дезоксихолево-вая кислоты реабсорбируются в кишечнике и транспортируются обратно в печень. Значительное количество литохолево-вой кислоты выводится с калом. Небольшое количество литохолево-вой кислоты, циркулирующее в печени, конъюгируется с сульфатами в 3-гидроксиположении с помощью сульфотрансферазы (SULT2A1) и выделяется с желчью [15].

Синтез желчных кислот по механизму обратной связи подавляется желчными кислотами, возвращающимися в печень в результате энтерогепатической циркуляции. Механизм реализуется через прямое ингибирующее влияние желчных кислот на фермент холестерол-7-альфа-гидроксилазу (CYP7A1) [14]. В регуляции биосинтеза желчных кислот также значение имеет фарнезоидный рецептор (FXR) [16]. В настоящее время изучено два FXR-зависимых механизма ингибирования транскрипции гена CYP7A1: непосредственно через печеночные рецепторы и опосредованно – с помощью фактора роста фибробластов тонкого кишечника.

Энтерогепатическая циркуляция, механизмы ингибирования и стимуляции биосинтеза обеспечивают гомеостаз желчных кислот с оптимальным для пищеварения количественным и качественным составом. Патологическое воздействие желчных кислот на слизистые оболочки пищеварительного тракта происходит в случае разобщения указанных процессов.

Значение желчных кислот в развитии новообразований толстого кишечника и пищевода

В настоящее время известно, что желчные кислоты участвуют в развитии злокачественных новообразований пищеварительного тракта [17, 18]. Так, эпидемиологические исследования показали, что концентрация и состав желчных кислот в кале являются важными этиологическими факторами развития колоректального рака [19, 20]. Первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолево-вая синтезируются в печени и выводятся в двенадцатиперстную кишку, где они участвуют в метаболизме пищевых липидов [6]. Большая часть указанных желчных кислот

реабсорбируется в кишечнике. Однако небольшое количество остается неабсорбированным и попадает в толстую кишку, где под действием кишечной микрофлоры преобразуется во вторичные желчные кислоты – дезоксихолевую и литохолевую [21]. Высокогидрофобные желчные кислоты, такие как литохолевая и дезоксихолевая, могут способствовать канцерогенезу и стимулировать инвазию клеток рака толстой кишки. Указанные желчные кислоты демонстрируют способность проходить через клеточную мембрану и модулировать сигнальные каскады для онкогенеза в нормальных клетках толстой кишки [22, 23]. В ряде исследований, в том числе на экспериментальных моделях, установлено участие билиарного рефлюкса в возникновении рака желудка и пищевода [24–27]. Высокое содержание холевой и дезоксихолевой кислот в рефлюктате увеличивает пролиферацию клеток и экспрессию циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в эпителиальных клетках пищевода с развитием кишечной метаплазии – ключевого морфологического субстрата пищевода Барретта [28]. Желчные кислоты могут приводить к увеличению экспрессии транскрипционного фактора кишечной дифференциации (CDX2) и интестинального муцина (MUC2) в клетках пищевода Барретта [29]. Воздействие холевой и дезоксихолевой кислот на клеточные линии рака пищевода человека приводило к значительной индукции экспрессии гена ЦОГ-2 и десятикратному увеличению продукции простагландина E2 [30]. Канцерогенные эффекты простагландина E2 связаны с его влиянием на клеточную пролиферацию, подавление механизмов апоптоза и иммунного надзора, а также повышением инвазивности опухолевых клеток [31].

Значение дуоденогастрального рефлюкса в развитии рака желудка

Как показывают результаты клинических и экспериментальных исследований, атрофический гастрит и кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка связаны с феноменом дуоденогастрального рефлюкса [32, 33]. Рефлюкс желчи может приводить к прямому повреждению эпителиальных клеток и межклеточных контактов слизистой оболочки желудка, а также, изменяя pH желудочного содержимого, потенцирует воздействие других повреждающих факторов – кислотно-пептического и *H. pylori*. Длительное воздействие компонентов желчи способствует колонизации *H. pylori* слизистой оболочки тела желудка, приводя к прогрессированию атрофии и кишечной метаплазии [34].

Желчные кислоты, являющиеся основными компонентами дуоденогастрального рефлюкса, могут выступать в качестве канцерогенов в развитии рака желудка [35, 36]. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты связаны с индукцией экспрессии CDX2 и MUC2 [37]. Воздействие хенодезоксихолевой кислоты на клетки рака желудка человека MKN-74 приводит к активации протеинкиназы C и индукции экспрессии ЦОГ-2 в сочетании с увеличением продукции простагландина E2. Кроме того, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) подавляет индуцированную желчными кислотами продукцию простагландина E2, не влияя на экспрессию ЦОГ-2. Изменяя состав и соотношение желчных кислот, УДХК ослабляет индуцированный желчными кислотами синтез простагландина E2 и инвазивность опухоли, не влияя на экспрессию ЦОГ-2 [38]. По данным эпидемиологических исследований, воздействие желчных кислот может вызывать КМ слизистой оболочки желудка [36]. М. Tatsugami

и соавт. установили, что степень атрофии и КМ достоверно положительно коррелировали с концентрацией желчных кислот у пациентов с инфекцией *H. pylori* [37]. Согласно многоцентровому и крупномасштабному поперечному исследованию, проведенному в Японии [39], риск развития КМ был значительно выше у пациентов с высокими концентрациями желчных кислот, независимо от статуса инфекции *H. pylori*. В своем исследовании М. Tatsugami и соавт. [35] показали, что у *H. pylori*-позитивных пациентов имеет место значимая корреляция между концентрацией желчных кислот в желудочном содержимом и степенью атрофии/кишечной метаплазии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, значительная отрицательная связь между концентрацией желчных кислот и выраженностью воспаления. Кроме того, у пациентов с высокой концентрацией желчных кислот в желудочном содержимом встречаемость рака желудка выше, чем у пациентов с низкой концентрацией желчных кислот.

Х. Wang и соавт. [40] в эксперименте на молекулярно-генетическом уровне изучали рак желудка и обнаружили, что желчные кислоты – дезоксихолевая и хенодезоксихолевая в условиях кислой среды желудка вызывают прогрессирование опухоли и активность теломеразы как *in vivo*, так и *in vitro* через механизмы более высокой транскрипции гена *c-Myc* (регуляторный ген, кодирующий фактор транскрипции и участвующий в механизмах апоптоза и клеточной трансформации) с повышенной экспрессией обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT) на уровне белка и мРНК. В линиях первичных раковых клеток аденокарциномы желудка человека MKN28, MGC803 и SGC7901 те же авторы обнаружили, что 100 мкг дезоксихолевой и хено-

дезоксихолевой кислот в кислой среде желудка активируют с-Мус, что в свою очередь увеличивает экспрессию hTERT, тем самым повышая пролиферативную способность клеток рака желудка [40].

Влияние дуоденогастрального рефлюкса изучали также в когорте пациентов после дистальной резекции желудка, выполненной по поводу язвенной болезни. Клинические проявления, эндоскопические и морфологические изменения не ассоциировались с *H. pylori*, а определялись частотой дуоденогастрального рефлюкса. У пациентов с болевым абдоминальным синдромом и диспепсией рефлюкс выявляли чаще, чем у пациентов без симптомов ($p < 0,05$). У пациентов с хроническим атрофическим гастритом рефлюкс наблюдался чаще, чем у пациентов с нормальной слизистой оболочкой и хроническим поверхностным гастритом ($p < 0,05$), частота рефлюкса у пациентов с атрофией, метаплазией и фовеолярной гиперплазией слизистой оболочки превышала таковую у пациентов без указанных изменений ($p < 0,001$) [41].

Канцеропротективные эффекты урсодезоксихолевой кислоты

Урсодезоксихолевая кислота представляет собой естественную желчную кислоту, обнаруживаемую в небольших количествах в нормальной желчи человека. Установлено, что УДХК подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в клетках рака толстой кишки

[42–44]. Результаты экспериментальных исследований на животных и клинических наблюдений при язвенном колите показали, что УДХК оказывает цитопротективное действие и снижает риск развития колоректального рака [45–47].

Применение УДХК ассоциируется со снижением частоты рецидивов аденом толстого кишечника у пациентов с первичным билиарным циррозом и более низкой распространенностью колоректального рака у пациентов с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом [48, 49].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1285 пациентов [50] оценивали эффективность УДХК у пациентов после эндоскопического удаления аденомы толстой кишки. Зафиксировано статистически недостоверное снижение частоты рецидивов аденомы на 12% в группе пациентов, получавших УДХК, по сравнению с контрольной группой, пациенты которой принимали плацебо. При этом на фоне лечения УДХК отмечалось статистически значимое снижение рецидивов аденом с дисплазией тяжелой степени – на 39%.

Получены многообещающие результаты применения УДХК у пациентов с предраковым состоянием желудка. В исследованиях оценивали противовоспалительную, антиоксидантную и цитопротективную активность УДХК. В зависимости от условий, УДХК обладала как про-, так и антиапоптотическими свойствами по

отношению к разным типам клеток, в частности оказывала цитопротективный эффект на эпителиальные клетки, влияла на пролиферацию и апоптотическую и/или аутофагическую гибель опухолевых клеток. Наблюдалось также влияние УДХК на миграцию раковых клеток. Препарат на основе УДХК показал умеренную активность против рака толстой кишки и желудка, был эффективен в отношении гепатоцеллюлярной карциномы, особенно в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как сорафениб [51, 52].

Заключение

Дуоденогастральный рефлюкс тесно связан со злокачественными новообразованиями и предраковыми состояниями желудка. Нарушение качественного и количественного состава желчных кислот в рефлюктате отражается на состоянии слизистой оболочки желудка. Многофакторное прямое воздействие способствует развитию воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке желудка, опосредованное – колонизации *H. pylori* в области тела желудка. Поддержание гомеостаза, элиминация факторов, нарушающих естественные механизмы энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а также применение УДХК могут быть эффективны в профилактике рака желудка. Возможности и оценка эффективности конкретных терапевтических подходов требуют дальнейшего детального изучения. ☉

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136. № 5. P. 359–386.
2. Costamagna G., Cesaro P. Early gastric cancer: detection and endoscopic treatment // Ann. Ital. Chir. 2012. Vol. 83. № 3. P. 183–191.
3. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade // J. Dig. Dis. 2012. Vol. 13. № 1. P. 2–9.
4. Бордин Д.С., Бяхов М.Ю., Федюленкова Л.В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // Злокачественные опухоли. 2014. № 2 (9). С. 30–36.
5. Войнован И.Н., Эмбутникс Ю.В., Мареева Д.В. и др. *H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47. № 6. С. 535–547.

6. Chiang J.Y. Bile acids: regulation of synthesis // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50. № 10. P. 1955–1966.
7. Nguyen A., Bouscarel B. Bile acids and signal transduction: role in glucose homeostasis // *Cell. Signal.* 2008. Vol. 20. № 12. P. 2180–2197.
8. Miyake J.H., Wang S.L., Davis R.A. Bile acid induction of cytokine expression by macrophages correlates with repression of hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. № 29. P. 21805–21808.
9. Han S.I., Studer E., Gupta S. et al. Bile acids enhance the activity of the insulin receptor and glycogen synthase in primary rodent hepatocytes // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. № 2. P. 456–463.
10. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T. et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 298. № 5. P. 714–719.
11. Houten S.M., Watanabe M., Auwerx J. Endocrine functions of bile acids // *EMBO J.* 2006. Vol. 25. № 7. P. 1419–1425.
12. Thomas C., Pellicciari R., Pruzanski M. et al. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008. Vol. 7. № 8. P. 678–693.
13. Watanabe M., Houten S.M., Matakai C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation // *Nature.* 2006. Vol. 439. № 7075. P. 484–489.
14. Russell D.W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis // *Annu. Rev. Biochem.* 2003. Vol. 72. P. 137–174.
15. Hofmann A.F. Detoxification of lithocholic acid, a toxic bile acid: relevance to drug hepatotoxicity // *Drug Metab. Rev.* 2004. Vol. 36. № 3–4. P. 703–722.
16. Rizzo G., Renga B., Mencarelli A. et al. Role of FXR in regulating bile acid homeostasis and relevance for human diseases // *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2005. Vol. 5. № 3. P. 289–303.
17. Miwa K., Hasegawa H., Fujimura T. et al. Duodenal reflux through the pylorus induces gastric adenocarcinoma in the rat // *Carcinogenesis.* 1992. Vol. 13. № 12. P. 2313–2316.
18. Payne C.M., Bernstein C., Dvorak K., Bernstein H. Hydrophobic bile acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2008. № 1. P. 19–47.
19. Reddy B.S., Engle A., Simi B. et al. Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102. № 5. P. 1475–1482.
20. Schwingshackl L., Schwedhelm C., Hoffmann G. et al. Food groups and risk of colorectal cancer // *Int. J. Cancer.* 2018. Vol. 142. № 9. P. 1748–1758.
21. Di Ciaula A., Wang D.Q.H., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 13. № 2. P. 157–171.
22. Gadaleta R.M., Garcia-Irigoyen O., Moschetta A. Bile acids and colon cancer: is FXR the solution of the conundrum? // *Mol. Aspects Med.* 2017. Vol. 56. P. 66–74.
23. Kozoni V., Tsioulis G., Shiff S., Rigas B. The effect of lithocholic acid on proliferation and apoptosis during the early stages of colon carcinogenesis: differential effect on apoptosis in the presence of a colon carcinogen // *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21. № 5. P. 999–1005.
24. Attwood S.E., Smyrk T.C., DeMeester T.R. et al. Duodeno-esophageal reflux and the development of esophageal adenocarcinoma in rats // *Surgery.* 1992. Vol. 111. № 5. P. 503–510.
25. Miwa K., Sahara H., Segawa M. et al. Reflux of duodenal or gastroduodenal contents induces esophageal carcinoma in rats // *Int. J. Cancer.* 1996. Vol. 67. № 2. P. 269–274.
26. Miwa K., Hattori T., Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis // *Cancer.* 1995. Vol. 75. № 6. P. 1426–1432.
27. Fein M., Fuchs K.H., Stopper H. et al. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis: analysis of duodenal juice in a rodent model of cancer // *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21. № 11. P. 2079–2084.
28. Shirvani V.N., Ouatu-Lascar R., Kaur B.S. et al. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. № 3. P. 487–496.
29. Tamagawa Y., Ishimura N., Uno G. et al. Bile acids induce Delta-like 1 expression via Cdx2-dependent pathway in the development of Barrett's esophagus // *Lab. Invest.* 2016. Vol. 96. № 3. P. 325–337.
30. Zhang F., Subbaramaiah K., Altorki N., Dannenberg A.J. Dihydroxy bile acids activate the transcription of cyclooxygenase-2 // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. № 4. P. 2424.
31. Goodwin J.S., Ceuppens J. Regulation of the immune response by prostaglandins // *J. Clin. Immunol.* 1983. Vol. 3. № 4. P. 295–315.
32. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: a retrospective study // *J. Dig. Dis.* 2020. Vol. 21. № 4. P. 222–229.
33. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M. et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia // *Gut.* 2002. Vol. 51. № 3. P. 351–355.
34. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. et al. Premalignant lesions and gastric cancer: current understanding // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019. Vol. 11. № 9. P. 665–678.

35. *Tatsugami M., Ito M., Tanaka S. et al.* Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012. Vol. 21. № 11. P. 2101–2107.
36. *Jiang J.X., Liu Q., Zhao B. et al.* Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 143. № 3. P. 409–418.
37. *Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T. et al.* Bile acids induce cdx2 expression through the farnesoid x receptor in gastric epithelial cells // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010. Vol. 46. № 1. P. 81–86.
38. *Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T.* The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer // *Cancer Cell. Int.* 2018. Vol. 18. P. 75–83.
39. *Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T. et al.* Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases // *Dig. Endosc.* 2013. Vol. 25. № 5. P. 519–525.
40. *Wang X., Sun L., Wang X. et al.* Acidified bile acids enhance tumor progression and telomerase activity of gastric cancer in mice dependent on c-Myc expression // *Cancer Med.* 2017. Vol. 6. № 4. P. 788–797.
41. *Robles-Campos R., Lujan-Mompean J.A., Parrilla-Paricio P. et al.* Role of *Helicobacter pylori* infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric operations // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993. Vol. 176. № 6. P. 594–598.
42. *Xia Y., Fang Yu., Zhang H. et al.* Role of Kruppel-like factor 5 in deoxycholic acid-mediated intestinal transdifferentiation of esophageal squamous epithelium // *J. Cancer.* 2019. Vol. 10. № 22. P. 5597–5607.
43. *Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C. et al.* Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome C release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation // *Cell Death Differ.* 1999. Vol. 6. № 9. P. 842.
44. *Rodrigues C.M., Steer C.J.* The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 2001. Vol. 10. № 7. P. 1243–1253.
45. *Brasitus T.A.* Primary chemoprevention strategies for colorectal cancer: ursodeoxycholic acid and other agents // *Gastroenterology.* 1995. Vol. 109. № 6. P. 2036.
46. *Lin C.X., Umemoto A., Seraj M.J. et al.* Effect of bile acids on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in colostomized F344 rat colon // *Cancer Lett.* 2001. Vol. 169. № 2. P. 121.
47. *Serfaty L., Bissonnette M., Poupon R.* Ursodeoxycholic acid and chemoprevention of colorectal cancer // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2010. Vol. 34. № 10. P. 516–522.
48. *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. № 2. P. 89–95.
49. *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. № 4. P. 889–893.
50. *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. № 11. P. 846–853.
51. *Goossens J.F., Bailly C.* Ursodeoxycholic acid and cancer: from chemoprevention to chemotherapy // *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 203. ID 107396.
52. *Рейзис А.Р.* Урсодезоксихолевая кислота и канцеропревенция // *Медицинский совет.* 2019. № 14. С. 39–43.

The Role of Bile Acids in Gastric Carcinogenesis

S.V. Shchelochenkov, PhD

Tver State Medical University

Contact person: Sergey V. Shchelochenkov, workmedbox@gmail.com

*Stomach cancer is one of the most common cancers in the world. The identification of early forms and precancerous conditions of the stomach is a priority. The etiopathogenetic mechanisms of carcinogenesis have not been studied enough, a close relationship with *H. pylori* infection has been established, the significance of duodenogastric reflux as an independent or mediated factor has not been determined. The article presents modern data on the role of duodenogastric reflux in the development of pathomorphological changes in the gastric mucosa. Ursodeoxycholic acid is considered as one of the possible methods for maintaining and restoring the homeostasis of bile acids and preventing their damaging effects on the gastric mucosa.*

Key words: *bile acids, duodenogastric reflux, stomach cancer, intestinal metaplasia, atrophic gastritis, enterohepatic circulation, ursodeoxycholic acid*