



Обзор литературы
УДК 616.01/-099
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-20>

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ПРИ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Нонна Евгеньевна Огурченко^{1✉}, Константин Дмитриевич Халин², Игорь Степанович Брюховецкий³

¹⁻³Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины и наук о жизни, Русский остров, Владивосток, Россия

^{1✉}NonnaPathologist@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9299-8706>

²Khalin_kd@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7023-082X>

³igbryukhovetskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3654-3069>

²Дальневосточный федеральный университет, Медицинский комплекс, Русский остров, Владивосток, Россия

Аннотация. Диагностика колоректального рака (КРР) и предраковых поражений кишечника (ППК) – одна из важнейших задач современной медицины, однако помимо регулярного эндоскопического мониторинга больных с высоким риском КРР требуется фармакологическая коррекция ключевых патогенетических механизмов, ведущих к развитию КРР. В работе предпринята попытка анализа роли β-катенина в процессе трансформации ППК в КРР при коллаборации с сигнальным путем PI3K/Akt/mTOR и другими механизмами, обобщены знания о молекулярных маркерах КРР, проанализировано влияние различных групп препаратов на химиопрофилактику КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак (CRC), раковые стволовые клетки (CSCs), воспалительные заболевания кишечника (IBD), биологическая терапия

Для цитирования: Огурченко Н.Е. Химиопрофилактика при предраковых поражениях толстого кишечника / Н.Е. Огурченко, К.Д. Халин, И.С. Брюховецкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 3. – С. 119-126. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-20>.

CHEMOPROPHYLAXIS FOR PRECANCEROUS LESIONS OF THE LARGE INTESTINE

Nonna E. Ogurchenok^{1✉}, Konstantin D. Khalin², Igor S. Bryukhovetskiy³

¹⁻³Far Eastern Federal University, School of Medicine and Life Sciences, Russkiy Island, Vladivostok, Russia

^{1✉}NonnaPathologist@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9299-8706>

²Khalin_kd@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7023-082X>

³igbryukhovetskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3654-3069>

²Far Eastern Federal University, Medical Center, Russkiy Island, Vladivostok, Russia

Abstract. Diagnosis of colorectal cancer (CRC) and precancerous colorectal lesions (PCL) is one of the most important tasks of modern medicine, however, in addition to regular endoscopic monitoring of patients with a high risk of CRC, pharmacological correction of key pathogenetic mechanisms leading to the development of CRC is required. This work attempts to analyze the role of β-catenin in the process of transformation of PPC into CRC in collaboration with the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and other mechanisms, generalizes knowledge about molecular markers of CRC, and analyzes the effect of various groups of drugs on the chemoprevention of CRC.

Keywords: Colorectal cancer (CRC), cancer stem cells (CSCs), inflammatory bowel disease (IBD), Biological therapy

For citation: Ogurchenok N.E. Chemoprophylaxis for precancerous lesions of the large intestine / N.E. Ogurchenok, K.D. Khalin, I.S. Bryukhovetskiy // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 3. – P. 119-126. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-3-20>.

Рак – фатальная болезнь для человека и вызов науке рак сохраняет лидирующие места среди причин смерти людей во всех странах мира, сохраняя человечеству. Несмотря на успехи медицинской



четкую тенденцию к росту, что связано с повсеместным ухудшением экологической ситуации, включая ожирение, потребление красного мяса, малоподвижный образ жизни, патогенную микробиоту, потребление алкоголя и табака, сахарный диабет [1]. Наиболее распространенными являются: рак легких, молочной железы и толстого кишечника, который более известен как колоректальный рак (КРР) [2]. Наиболее эффективным методом профилактики КРР является удаление ППК во время эндоскопического вмешательства, однако и оно не решает до конца проблему эффективной профилактики КРР у больных с высоким уровнем риска, в том числе, при ВЗК и синдромах полипозов, несмотря на значительное снижение риска развития КРР у таких пациентов в дальнейшем.

Одним из путей решения проблемы может стать разработка способов фармакологической регуляции молекулярных механизмов обеспечивающих регенерацию клеточных элементов слизистой толстой кишки, в контексте чего особое значение может иметь снижение содержания β -катенина, как одного из наиболее значимых показателей функциональной активности неопластических клеток. Целью данной работы явился анализ влияния различных групп препаратов на уровень β -катенина и риск развития КРР у пациентов высокого риска.

Молекулярные маркеры КРР

Снижение уровня метилирования ДНК и сопутствующие эпигенетические нарушения экспрессии генов [3] играют особую важную патофизиологическую роль в развитии КРР. Нарушение процесса метилирования ДНК связывают с мутациями генов *dnmt*, отвечающих за общую картину метилирования генома, в частности, статус метилирования промоторных областей гена *mgmt* [4], нарушение которого преимущественно связано с мутациями генов *kras* и *braf* [5], которые встречается в 22 % гиперпластических полипов, 25 % сидячих зубчатых аденом и 50 % зубчатых аденокарцином [6].

В качестве маркеров нарушения статуса метилирования генома для ППК описаны белки *bmp3*, *ndrg4*, *anxa10*, *runx3*, *socs1*, *neurog1*, *casna1g*, *igf2*, *p16*, *hmlh1* и *mint* [7]. Снижение статуса метилирования ДНК связано с правосторонним расположением ППК, женским полом, пожилым возрастом и высоким уровнем геномной нестабильности [8]. Геномная нестабильность является закономерным результатом накопления мутаций и движущей силой неопластического процесса. Центральная роль в развитии этого феномена принадлежит эпигенетическими сбоями в процессе экспрессии генов *mmg*, представляющих собой систему исправления ошибочно спаренных нуклеотидов, делеций или включения неправильных оснований, возникающих во время репликации ДНК. Пролиферация клеток с нестабильным геномом сопровождается развитием анеуплоидии, которая наблюдается в 65-85 % sporadических колоректальных опухолей [9], и часто сопровождается мутациями генов *apc*, *tp53*,

ctnnb1 и *pik3ca* – 20 % [10]. Мутация гена *apc* может являться как инициирующим событием в развитии тубуловорсинчатых [11] и зубчатых аденом [12].

Некодирующие белки *scat1* и *hota1r* были первыми обнаруженными маркерами, экспрессия которых в плазме пациентов с КРР значительно повышена по сравнению со здоровыми людьми. Многие другие циркулирующие днРНК были описаны как потенциальные биомаркеры для обнаружения КРР (например, *loc285194*, *rp11-462c24.1* и *nbla12061*, *91h*, *pvt-1* и *meg3*, вариант 1 *neat1* и вариант 2 *neat1*) [13]. Повышенный уровень IGFBP-2 в сыворотке коррелирует с наличием неопластических изменений в толстой кишке и концентрацией карциноэмбрионального антигена (СЕА) у больных раком толстой кишки [13], как и сверхэкспрессия пируваткиназы M2 (PKM2).

Гены-антагонисты сигнального пути *wnt* – DDK, которые эпигенетически подавляются в клетках CRC из-за гиперметилирования промотора. Подавление экспрессии *Dkks* с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA) способствует росту раковых клеток и их инвазивности *in vitro* [13]. Трансформации ППК в КРР сопровождается активацией множества молекулярных механизмов, ведущих к увеличению содержания в патологически измененных клетках β -катенина, ключевую роль в этом процессе играет сигнальный путь *wnt*.

β -катенин в процессе трансформации ППК в КРР

β -катенин – ключевой компонент сигнального пути Wnt, важнейшего механизма, регулирующего баланс между симметричным и асимметричным делениями нормальных и опухолевых стволовых клеток. В отсутствие *wnt*-лиганда он связывается и разрушается особым мультибелковым «комплексом деградации β -катенина», представленного белками *apc*, *axin 1/2*, *ck1* и *gsk-3 β* . Важнейший компонент этого комплекса – протеинкиназа *gsk-3 β* – фосфорилирует β -катенин, который подвергается дальнейшему разрушению в протеасоме. Wnt-лиганды воздействуют на клетки, через трансмембранные рецепторы семейства *frizzled* и *lpr4/5*, активируют цитоплазматический белок *disheveled*, блокируют комплекс деградации β -катенина и инактивируют *gsk-3 β* , что ведет к накоплению β -катенина в цитоплазме и создает условия, при которых они входят в ядро, активируют Т-клеточный фактор/лимфоидный энхансерный фактор (*tcf/lef*) и запускают экспрессию генов *c-myc*, *cycD*, *wispl*, *ppar γ* и др. В качестве альтернативных механизмов усиления синтеза β -катенина в клетках ППК описаны как прямая активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, так и непосредственная активация внутриклеточного *akt*, который фосфорилирует *gsk-3 β* и увеличивает содержание β -катенина. В свою очередь, mTor формирует два мультибелковых комплекса: mTorc1 и mTorc2 способных антагонистически регулировать активность друг – друга, при этом первый – снижает, а второй – увеличивает содержание β -катенина.



Увеличение содержания β -катенина активирует теломеразы (tert), что ведет к их удлинению, иммортизации патологически измененных клеток и усилению продукции TGF β , который через сигнальные пути SMAD и DAXX активирует ось PI3K/AKT/mTOR, что ведет к накоплению β -катенина [14]. Далее в клетках ППК запускается программа эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [15], что сопровождается активацией транскрипционных факторов Snail, Twist, Slug, ZEB1, ZEB2, Lef-1 и др.

Важнейшим событием ЭМП являются подавление синтеза Е-кадгерина, участвующего в образовании плотных контактов между эпителиоцитами, и увеличение экспрессии виментина, гладкомышечного актина, фибронектина и генов ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов. Усиление синтеза металлопротеиназ внеклеточного матрикса завершает трансформацию ППК в КРР и характеризует клетки способные к инвазии в окружающие ткани и проникновению в отдаленные органы. В свете сказанного накопление β -катенина в клетках ППК является одним из важнейших признаков активации программы их трансформации в КРР [16].

Химиопрофилактика

ВЗК является не модифицируемым фактором риска развития КРР [17]. Принято считать, что хроническое воспаление способствует развитию рака толстой кишки и является основной причиной ВЗК-ассоциированного КРР, механизмы развития которого до конца не ясны [18]. Подавление воспаления должно снижать риск развития ВЗК-ассоциированного КРР, но многочисленные исследования противоречивы в том, что противовоспалительные агенты, наиболее часто используемые для лечения ВЗК, обладают химиопрофилактическими действиями против рака [17]. В контексте профилактики ППК, не связанных с хроническим воспалением, особое значение имеет снижение уровня β -катенина, как ключевого компонента сигнального пути Wnt.

Нестероидные противовоспалительные средства

Считается, что противовоспалительными химиопрофилактическими Средствами при ВЗК являются сульфасалазин и препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Лечение сульфасалазином в течение не менее 3 месяцев связывают с протекторным эффектом, независимым от активности заболевания [19]. Недавний метаанализ подтвердил химиопрофилактический эффект препаратов 5-АСК в дозе 1,2 г/день у пациентов с ВЗК, в особенности при ЯК, при этом эффективность прослеживалась только при профилактике КРР, но не дисплазии [20]. Другая работа показала, что месалазин связан со снижением риска в той же дозировке [21]. 5-ASA обладает химиопрофилактической активностью посредством различных путей [22]. Индукция S-фазы 5-ASA снижает частоту мутаций ДНК [23]. Активность синтазы и образование активных форм кислорода также снижаются [24]. Подавление пути EGF и с-Мус приводят к апоптозу [25].

Модулируется путь Wnt/бета-катенин, а рецептор- γ , активирующий пролифератор пероксисомы (PPAR- γ), активируется с помощью 5-ASA, что приводит к ингибированию пролиферации клеток [26]. Наконец, 5-ASA ингибирует путь NF- κ B и блокирует как COX-2-зависимый и COX-2 независимый рост раковых клеток [27]. Имеются данные о подавлении ингибирующего эффекта β -катенина [28]. Аспирин эффективен для профилактики и лечения КРР не связанного с ВЗК, этот феномен связан с ингибированием ферментов ЦОГ, поскольку они являются наиболее изученными мишенями аспирина [29], снижение риска составило 20 % после 5 лет применения и 30 % после 10 лет применения и увеличении дозы (100 мг/день обеспечивает снижение риска развития КРР на 10 %, а 325 мг/день – на 35 %) (30). Аспирин также имеет свойство локального снижения экспрессии β -катенина [31]. Тем не менее, защитный эффект аспирина против ВЗК-КРР перечеркивается риском осложнений, связанных с индукцией повреждения слизистой оболочки кишечника и последующим развитием язв [32]. Также аминосалицилаты могут быть эффективны для химиопрофилактики КРР, не ассоциированного с ВЗК, за счёт возможности ингибирования ЦОГ, липоксигеназы, фактора активации тромбоцитов, интерлейкина IL-1 β и удаления активных форм кислорода [33]. Применение целекоксиба при ВЗК в дозировке 400 мг/день вызывает снижение частоты рецидивов аденомы на 34 % и снижение частоты развития распространенной аденомы на 55 %, семикратно снижает риск смерти [34].

Противопаразитарные препараты

Безафибрат также снижает частоту возникновения аденокарциномы толстой кишки, но слабее, чем у нимесулида и троглитазона. Подавляющее действие нимесулида, троглитазона и безафибрата на развитие аденокарциномы толстой кишки коррелирует с ингибированием активности клеточной пролиферации, индукцией апоптоза и снижением иммунореактивности β -катенина, ЦОГ-2, iNOS и нитротирозина при злокачественных опухолях толстой кишки [35]. Никлозамид также обладает способностью снижения экспрессии β -катенина за счёт разрушения оси MACC1- β -катенин-S100A4 [36].

Пробиотические бактерии

Новым профилактическим средством предотвращения канцерогенеза могут стать пробиотические бактерии. Мышиные модели КРР показали, что производство конъюгированной линолевой кислоты активирует PPAR γ , который ингибирует ЦОГ-2 и индуцирует апоптоз [37].

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (GC), представляют собой эндогенные молекулы (кортизол, кортизон, кортикостерон), секреция которых опосредована осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НРА) и регулируется циркадным ритмом и стрессом, а также воспалительными стимулами. При активации НРА цитокинами

((IL)-1, фактор некроза опухоли (TNF) и IL-6) запускается выработка и секреция ГКС. НРА действует на воспаление, регулируя геномные и негеномные пути, тем самым блокируя активацию, миграцию и пролиферацию иммунных клеток врожденной и адаптивной иммунной системы. Их действие опосредовано главным образом глюкокортикоидным рецептором (GR), который присутствует преимущественно в цитоплазме клеток, связан с мультибелковым комплексом белков теплового шока, иммуофилинами, киназами и фосфолипазами (рецепторосомами). После взаимодействия GC/GR и последующих конформационных изменений GR диссоциирует от рецепторомы и перемещается в ядро. Геномное действие активированного GR вызывается ДНК-связывающей последовательностью с two zinc finger motifs. Эта последовательность нацелена на специфические глюкокортикоид-чувствительные элементы (GRE) для контроля экспрессии многих генов, таких как провоспалительные медиаторы и факторы транскрипции (например, белок-активатор-1, NF-κB). И наоборот, GC/GR повышают экспрессию липокортина-1, антагонистов рецептора IL-1 и Ik-B. Эти транскрипционные эффекты способствуют противовоспалительному и иммунорегуляторному действию GR. Важной мишенью транскрипционной активности GC/GR является GILZ, который вмешивается в путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и транскрипционную активность NF-κB и, следовательно, регулирует воспалительные и иммунно-опосредованные реакции [38].

Терапия глюкокортикоидами, включая будесонид, связана с подавлением уровня эндогенного кортизола и функции оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, будесонид) проявляют свои иммунодепрессивные эффекты за счет снижения патологической продукции ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, TNF-α, IFN-γ и GM-CSF [39].

Снижение синтеза провоспалительных цитокинов способствует индукции ремиссии у пациентов с активной формой ВЗК. Однако данные препараты не подходят для длительного применения, из-за значительных побочных эффектов [40], таких как повышенный риск инфекции, синдром Кушинга, остеопороз, аваскулярный некроз, гипергликемия, сахарный диабет 2 типа, аменорея, атрофия коры надпочечников, гипертония, катаракта и пептические язвы. Liechtenstein и др. [41] обнаружили, что по сравнению с биологической терапией и иммуномодуляторами длительное применение стероидов имеет повышенный риск как прогрессии, так и смертности у пациентов с ВЗК. Targownik и др. проанализировали данные с 1994 по 2008 год и обнаружили, что, несмотря на достижения в области биологической терапии, воздействие стероидов на пациентов оставалось 50 % среди пациентов с ВЗК в течение первых 5 лет с момента первоначального диагноза и увеличивалось до 62 % в первые 10 лет [42].

Иммуномодуляторы

Иммуномодуляторы эффективны для поддержания ремиссии и назначаются пациентам, которые не реагируют на аминосалицилаты и кортикостероиды, или в качестве адъювантной терапии к анти-ФНО для предотвращения образования антител, особенно с инфликсимабом [43], или в качестве адъювантной терапии к анти-ФНО [44].

Биологическая терапия

Биоинженерные антитела, нацеленные на определенные молекулы или белки, вызывающие воспаление или участвующие в воспалительном процессе, например антагонист молекул адгезии (ведолизумаб, натализумаб), препарат, нацеленный на ИЛ-23/ИЛ-12 (Устекинумаб) [45]. Уровни миР-29 и ее влияние на снижение экспрессии ИЛ-23 потенциально могут быть параметром эффективности терапии устекинумабом. Тот же потенциал существует для миР-126 и vedoлизумаба; Харрис и др. описали, как эндогенная миР-126 ингибирует адгезию лейкоцитов посредством регуляции VCAM-1, молекулы адгезии, экспрессируемой эндотелиальными клетками [46].

Ингибиторы ФНО-α (TNF-α)

Во время воспаления кишечника TNF продуцируется различными иммунными клетками, включая макрофаги, Т-клетки и дендритные клетки в кишечнике пациентов с ВЗК [47], чтобы вызвать неоангиогенез [48], активируют различные иммунные клетки слизистой оболочки для производства провоспалительных цитокинов и стимулируют гибель клеток Панета посредством некроптоза [49] или индукции апоптоза эпителиальных клеток кишечника [50]. Таким образом, ингибирование TNF может подавлять воспаление кишечника. Анти-TNF препараты индуцируют и поддерживают заживление слизистой оболочки при ВЗК средней и тяжелой степени и, как следствие, вероятно, обеспечивают химиопрофилактические преимущества за счет уменьшения длительного хронического воспаления [51]. Сообщалось, что TNF-альфа способствует воспалению и ВЗК-KPP, способствуя повреждению ДНК, стимулируя ангиогенез и индуцируя экспрессию COX-2, что также индуцирует ангиогенез, способствуя росту опухоли. На мышинных моделях экспрессия TNF-α была связана с развитием опухолей толстой кишки, тогда как блокада TNF-α уменьшала воспаление и развитие опухоли, эффект особенно наблюдался у мышей, получавших анти-ФНО-агенты инфликсимаб и этанерцепт [52]. Хотя ранние исследования молекулярных механизмов TNF-α при ВЗК показали, что блокаторы TNF могут играть прямую противоопухолевую роль, на сегодняшний день исследования на людях не установили, что эти агенты предотвращают развитие дисплазии [51]. Некоторые исследования показывают, что тофациитиниб ингибирует JAK-1, JAK-2 и JAK-3 и тем самым блокирует сигнальный путь цитокинов, содержащих гамма-цепь, в основном ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-3, ИЛ-5 и ИЛ-21. Интересно, что ингибирование



ЖАК оказалось эффективным в подавлении Т-клеток, естественных клеток-киллеров и модуляции провоспалительных цитокинов; что открыло возможность одновременного блокирования активности нескольких провоспалительных цитокинов [53].

Тиопурины

Тиопурины использовались для поддержания ремиссии у пациентов с ВЗК, чтобы избежать длительного применения стероидов [54], однако отмечается взаимосвязь применения тиопуринов с повышенным риском лимфопролиферативных злокачественных новообразований в 5 % случаев [55]. Другой метаанализ показал положительную корреляцию между лечением тиопурином и риском развития колоректального рака у пациентов с ВЗК, в особенности у пациентов с ЯК (56). Прослеживаются данные о снижении дисплазии высокой степени и КРР как в исследованиях «случай-контроль», так и в когортных исследованиях. У пациентов с высоким риском КРР химиопрофилактические эффекты были значимыми у пациентов с длительностью заболевания более 8 лет. Однако в этом исследовании не было продемонстрировано защитных эффектов у пациентов с ВЗК или обширным колитом [56]. Несмотря на снижение риска развития колоректального рака у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, тиопурины могут оказывать канцерогенное действие. В результате консенсус ЕССО 2017 года не рекомендовал химиопрофилактику тиопуринами [57].

Статины

Статины представляют собой ингибиторы Гидроксиметилглутарилкофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), которые снижают синтез холестерина и увеличивают выведение липопротеинов низкой плотности. Эти препараты широко используются у пациентов с гиперлипидемией (58). Несколько исследований продемонстрировали химиопрофилактическое воздействие статинов на КРР посредством воздействия на индуцированное воспалением пролиферацию рака толстой кишки, потенциальное воздействие на ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, а также влияние на внутриклеточный окислительный стресс

и апоптоз [59]. При этом более обширный анализ не выявил защитного эффекта против КРР, потенциальное воздействие на ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, а также влияние на внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз [60]. Тем не менее химиопрофилактическое действие статинов у пациентов с ВЗК остается малоизученным.

Урсодезоксихолевая кислота

Пациенты с ВЗК и ПСХ (первичный склерозирующий холангит) имеют 5-9-кратный и более высокий риск КРР, чем риск у пациентов с ВЗК [61]. Высокие уровни желчных кислот в толстой кишке могут иметь канцерогенные эффекты, приводящие к пролиферации эпителиальных клеток толстой кишки, что в конечном итоге приводит к дисплазии или КРР [62]. Исследователи предположили, что урсодезоксихолевая кислота может уменьшать дисплазию толстой кишки у пациентов с ЯК и ПСХ, но данные спорны [62].

Фолиевая кислота

Дефицит фолата может возникать у пациентов с ВЗК из-за плохого питания, конкурентного ингибирования кишечной абсорбции сульфасалазином и чрезмерных потерь люминального содержимого (63). Химиопрофилактика фолиевой кислотой возможна благодаря низкой стоимости, хорошей переносимости и безопасности. Необходимы дальнейшие исследования для определения химиопрофилактического влияния фолиевой кислоты.

Не смотря на достижения фармакологической индустрии химиопрофилактика КРР у больных с ППК остается на низком уровне. Ключевым моментом успеха может явиться разработка препаратов, вызывающих локальное снижение ядерного β -катенина, как главного инициатора онкогенной трансформации ППК в КРР. Иммуногистохимическая оценка гиперэкспрессии ядерного β -катенина в клетках ППК может помочь в дифференциальной диагностике раннего рака и дисплазии, а также повысить оценку эффективности лечения при самом ВЗК и ВЗК – ассоциированных ППК. В настоящее время польза химиопрофилактики КРР остается спорной, разбиваясь о побочные эффекты препаратов и/или их перекрестное ингибирование.

Список источников

1. Katsaounou K., Nicolaou E., Vogazianos P., Brown C., Stavrou M., Teloni S., Hatzis P., Agapiou A., Fragkou E., Tsiaoussis G., Potamitis G., Zaravinos A., Andreou C., Antoniadis A., Shiammas C., Apidianakis Y. Colon Cancer: From Epidemiology to Prevention // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12, № 6. – P. 499.
2. Recio-Boiles A., Cagir B. // *Colon Cancer* // StatPearls Publishing. Январь 2023 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262132/> (дата обращения 08.02.2023).
3. Jung G., Hernández-Illán E., Moreira L., Balaguer F., Goel A. // *Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential* // *Nature reviews. Gastroenterology and hepatology*. – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 111-130.
4. Cervena K., Siskova A., Buchler T., Vodicka P., Vymetalkova V. Methylation-Based Therapies for Colorectal Cancer // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1540.
5. Weisenberger D.J., Levine A.J., Long T.I., Buchanan D.D., Walters R., Clendenning M., Rosty C., Joshi A.D., Stern M.C., LeMarchand L., Lindor N.M., Daftary D., Gallinger S., Selander T., Bapat B. Colon Cancer Family Registry. Association of the colorectal CpG island methylator phenotype with molecular features, risk factors, and family history // *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention: a publication of the American Association*



- for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 512-519.
6. Ogino S., Kawasaki T., Kirkner G.J., Suemoto Y., Meyerhardt J.A., Fuchs C.S. Molecular correlates with MGMT promoter methylation and silencing support CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, № 11. – P. 1564-1571.
 7. De Palma F.D.E., D'Argenio V., Pol J., Kroemer G., Maiuri M.C., Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1017.
 8. Nakanishi Y., Diaz-Meco M. T., Moscat J. // Serrated Colorectal Cancer: The Road Less Travelled? // *Trends in cancer*. – 2019. – Vol. 5, № 11. – P. 742-754.
 9. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A., Jr, Kinzler K.W. // Cancer genome landscapes // *Science (New York, N.Y.)*. – 2013. – Vol. 339, № 6127. – P. 1546-1558.
 10. Jass J.R., Whitehall V.L., Young J., Leggett B.A. // Emerging concepts in colorectal neoplasia // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123, № 3. – P. 862-876.
 11. Fodde R., Kuipers J., Rosenberg C., Smits R., Kielman M., Gaspar C., van Es, J. H., Breukel C., Wiegant J., Giles R.H., Clevers H. // Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability // *Nature cell biology*. – 2001. – Vol. 3, № 4. – P. 433-438.
 12. Rex D.K., Ahnen D.J., Baron J.A., Batts K.P., Burke C.A., Burt R.W., Goldblum J.R., Guillem J.G., Kahi C.J., Kalady M.F., O'Brien M.J., Odze R.D., Ogino S., Parry S., Snover D.C., Torlakovic E.E., Wise P.E., Young J. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel // *The American journal of gastroenterology*. – 2012. – Vol. 107, № 9. – P. 1315-1330.
 13. Zygulska A.L., Pierzchalski P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 2.
 14. Nusse R., Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities // *Cell*. – 2017. – Vol. 169, № 6. – P. 985-999.
 15. Odoux C., Fohrer H., Hoppo T., Guzik L., Stolz D. B., Lewis D. W., Gollin S. M., Gamblin T. C., Geller D. A., Lagasse E. A stochastic model for cancer stem cell origin in metastatic colon cancer // *Cancer research*. – 2008. – Vol. 68, № 17. – P. 6932-6941.
 16. Kandoth C., McLellan M.D., Vandin F., Ye K., Niu B., Lu C., Xie M., Zhang Q., McMichael J.F., Wyczalkowski M.A., Leiserson M., Miller C.A., Welch J.S., Walter M.J., Wendl M.C., Ley T.J., Wilson R.K., Raphael B.J., Ding L. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types // *Nature*. – 2013. – Vol. 502, № 7471. – P. 333-339.
 17. Hagggar F.A., Boushey R.P. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors // *Clin Colon Rectal Surg*. – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 191-197.
 18. Ullman T.A., Itzkowitz S.H., Intestinal inflammation and cancer // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P. 1807-1816.
 19. Pinczowski D., Ekblom A., Baron J., Yuen J., Adami H. O. // Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107, № 1. – P. 117-120.
 20. Qiu X., Ma J., Wang K., Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 1031-1045.
 21. O'Connor A., Packey C.D., Akbari M., Moss A.C. Mesalamine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis // *Inflammatory bowel diseases*. – 2015. – Vol. 21, № 11. – P. 2562-2569.
 22. Lyakhovich A., Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 202-209.
 23. Luciani M.G., Campregher C., Fortune J. M., Kunkel T. A., Gasche C. // 5-ASA affects cell cycle progression in colorectal cells by reversibly activating a replication checkpoint // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 221-235.
 24. Nandi J., Saud B., Zinkievich J.M., Palma D.T., Levine R.A. 5-aminosalicylic acid improves indomethacin-induced enteropathy by inhibiting iNOS transcription in rats // *Digestive diseases and sciences*. – 2008. – Vol. 53, № 1. – P. 123-132.
 25. Chu E.C., Chai J., Ahluwalia A., & Tarnawski A.S. Mesalazine downregulates c-Myc in human colon cancer cells. A key to its chemopreventive action? // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. – 2007. – Vol. 25, № 12. – P. 1443-1449.
 26. Bos C.L., Diks S.H., Hardwick J.C., Walburg K.V., Peppelenbosch M.P., Richel D.J. // Protein phosphatase 2A is required for mesalazine-dependent inhibition of Wnt/ β -catenin pathway activity // *Carcinogenesis*. – 2006. – Vol. 27, № 12. – P. 2371-2382.
 27. Stolfi C., Pellegrini R., Franze E., Pallone F., Monteleone G. Molecular basis of the potential of mesalazine to prevent colorectal cancer // *World journal of gastroenterology*. – 2008. – Vol. 14, № 28. – P. 4434-4439.



28. Bersuder E., Terciolo C., Lechevrel M., Martin E., Quesnelle C., Freund J. N., Reimund J. M., Gross I. // Mesalazine initiates an anti-oncogenic β -catenin / MUCDHL negative feed-back loop in colon cancer cells by cell-specific mechanisms // *Biomedicine and pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 146. – P. 112-543.
29. Hall D.C.N., Benndorf R.A. Aspirin sensitivity of PIK3CA-mutated Colorectal Cancer: potential mechanisms revisited // *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. – 2022. – Vol. 79, № 7. – P. 393.
30. Bosetti C., Santucci C., Gallus S., Martinetti M., La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019 // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 558-568.
31. Ma J., Fan Z., Tang Q., Xia H., Zhang T., Bi F. Aspirin attenuates YAP and β -catenin expression by promoting β -TrCP to overcome docetaxel and vinorelbine resistance in triple-negative breast cancer // *Cell death and disease*. – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 530.
32. Newman P., Muscat J. Potential Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Colorectal Cancer Chemoprevention for Inflammatory Bowel Disease: An Umbrella Review // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 4. – P. 1102.
33. Allgayer H., Kruis W. Aminosalicylates: potential antineoplastic actions in colon cancer prevention // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 2002. – Vol. 37, № 2. – P. 125-131.
34. Hsiao S.W., Yen H.H., Chen Y.Y. Chemoprevention of Colitis-Associated Dysplasia or Cancer in Inflammatory Bowel Disease // *Gut and liver*. – 2022. – Vol. 16, № 6. – P. 840-848.
35. Kohno H., Suzuki R., Sugie S., Tanaka T. Suppression of colitis-related mouse colon carcinogenesis by a COX-2 inhibitor and PPAR ligands // *BMC cancer*. – 2005. – Vol. 5, № 46.
36. Kortüm B., Radhakrishnan H., Zinke F., Sachse C., Burock S., Keilholz U., Dahlmann M., Walther W., Dittmar G., Kobelt D., Stein U. Combinatorial treatment with statins and niclosamide prevents CRC dissemination by unhinging the MACC1- β -catenin-S100A4 axis of metastasis // *Oncogene*. – 2022. – Vol. 41, № 39. – P. 4446-4458.
37. Bassaganya-Riera J., Viladomiu M., Pedragosa M., De Simone C., Hontecillas R. // Immunoregulatory mechanisms underlying prevention of colitis-associated colorectal cancer by probiotic bacteria // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e34676.
38. Bruscoli S., Febo M., Riccardi C., Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 691480.
39. Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgerit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10, № 1744.
40. K. An Y. Common mistakes with steroids // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2021. – Vol. 1. – P. 30-31.
41. Irving P.M., Garry R.B., Sparrow M.P., Gibson P.R. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. – 2007. – Vol. 26, № 3. – P. 313-329.
42. Farraj K.L., Pellegrini J.R., Munshi R.F., Russe-Russe J., Kaliouji A., Tiwana M.S., Srivastava P., Subramani K. Chronic steroid use: An overlooked impact on patients with inflammatory bowel disease // *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology*. – 2022. – Vol. 6, № 12. – P. 910-914.
43. Melmed G.Y., Spiegel B.M., Bressler B., Cheifetz A.S., Devlin S.M., Harrell L.E., Irving P.M., Jones J., Kaplan G.G., Kozuch P.L., Velayos F.S., Baidoo L., Sparrow M.P., Siegel C.A. The appropriateness of concomitant immunomodulators with anti-tumor necrosis factor agents for Crohn's disease: one size does not fit all // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2010. – Vol. 8, № 8. – P. 655-659.
44. Raine T., Kennedy N. A. Immunomodulator and Biologic Combination Therapy in IBD: The Debate That Just Won't Go Away? // *Journal of Crohn's and colitis*. – 2020. – Vol. 14, № 10. – P. 1343-1344.
45. Banerjee R., Ali R.A.R., Wei S.C., Adsul S. Biologics for the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review in Tuberculosis-Endemic Countries // *Gut and liver*. – 2020. – Vol. 14, № 6. – P. 685-698.
46. Masi L., Capobianco I., Magri C., Marafini I., Petito V., Scaldaferrì F. // MicroRNAs as Innovative Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease and Prediction of Colorectal Cancer // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 14. – P. 7991.
47. Neurath M. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature reviews // Immunology*. – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 329-342.
48. Rutella S., Fiorino G., Vetrano S., Correale C., Spinelli A., Pagano N., Arena V., Maggiano N., Repici A., Malesci A., Danese S. Infliximab therapy inhibits inflammation-induced angiogenesis in the mucosa of patients with Crohn's disease // *The American journal of gastroenterology*. – 2011. – Vol. 106, № 4. – P. 762-770.
49. Günther C., Martini E., Wittkopf N., Amann K., Weigmann B., Neumann H., Waldner M.J., Hedrick S.M., Tenzer S., Neurath M.F., Becker C. Caspase-8 regulates TNF- α -induced epithelial necroptosis and terminal ileitis // *Nature*. – 2011. – Vol. 477, № 7364. – P. 335-339.
50. Van den Brande J.M., Koehler T.C., Zelinkova Z., Bennink R.J., te Velde A.A., ten Cate F.J., van Deventer S.J., Pepelensbosch M.P., Hommes D.W. Prediction of antitumour necrosis factor clinical efficacy by real-time visualisation of apoptosis in patients with Crohn's disease // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 509-517.



51. Chapman C.G., Rubin D.T. The potential for medical therapy to reduce the risk of colorectal cancer and optimize surveillance in inflammatory bowel disease // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 353-365.
52. Kim Y.J., Hong K.S., Chung J.W., Kim J.H., Hahm K.B. Prevention of colitis-associated carcinogenesis with infliximab // *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. – 2010. – Vol. 3, № 10. – P. 1314-1333.
53. Sandborn W.J., Ghosh S., Panes J., Vranic I., Su C., Rousell S., Niezychowski W. Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis // *The New England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 367, № 7. – P. 616-624.
54. Beaugerie L., Svrcek M., Seksik P., Bouvier A. M., Simon T., Allez M., Brixi H., Gornet J. M., Altwegg R., Beau P., Duclos B., Bourreille A., Faivre J., Peyrin-Biroulet L., Fléjou J.F., Carrat, F., CESAME Study Group Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145, № 1. – P. 166-175.
55. Beaugerie L., Brousse N., Bouvier A. M., Colombel J. F., Lémann M., Cosnes J., Hébuterne X., Cortot A., Bouhnik Y., Gendre J. P., Simon T., Maynadié M., Hermine O., Faivre J., Carrat F., CESAME Study Group. // Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study // *Lancet (London, England)*. – 2009. – Vol. 374, № 9701. – P. 1617-1625.
56. Zhu Z., Mei Z., Guo Y., Wang G., Wu T., Cui X., Huang Z., Zhu Y., Wen D., Song J., He H., Xu W., Cui L., Liu C. Reduced Risk of Inflammatory Bowel Disease-associated Colorectal Neoplasia with Use of Thiopurines: a Systematic Review and Meta-analysis // *Journal of Crohn's and colitis*. – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 546-558.
57. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Acosta M., Burisch J., Geese K. B., Hart A.L., Hindryckx P., Langner C., Limdi J. K., Pellino G., Zagórowicz E., Raine T., Harbord M., Rieder F. European Crohn. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders // *Journal of Crohn's and colitis*. – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 649-670.
58. Dobrzycka M., Sychalski P., Łachiniński A. J., Kobiela P., Jędrusik P., Kobiela J. // Statins and Colorectal Cancer – A Systematic Review // *Experimental and clinical endocrinology and diabetes: official journal*. – 2020. Vol. 128, № 4. – P. 255-262.
59. Carrat F., Seksik P., Colombel J.F., Peyrin-Biroulet L., Beaugerie L., CESAME Study Group // The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. – 2017. – Vol. 45, № 4. – P. 533-541.
60. Ishikawa S., Hayashi H., Kinoshita K., Abe M., Kuroki H., Tokunaga R., Tomiyasu S., Tanaka H., Sugita H., Arita T., Yagi Y., Watanabe M., Hirota M., Baba H. Statins inhibit tumor progression via an enhancer of zeste homolog 2-mediated epigenetic alteration in colorectal cancer // *International journal of cancer*. – 2014. – Vol. 135, № 11. – P. 2528-2536.
61. Singh S., Edakkanambeth Varayi, J., Loftu, E. V., Jr., Talwalkar J. A. Incidence of colorectal cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis // *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2013. – Vol. 19, № 12. – P. 1361-1369.
62. Singh S., Khanna S., Pardi D.S., Loftus E.V., Jr., Talwalkar J.A. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *Inflammatory bowel diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 1631-1638.
63. Potack J., Itzkowitz S. H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease // *Gut and liver*. – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 61-73.

Вклад авторов:

Огурченко Н.Е. – идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи;

Халин К.Д. – обработка материала, научное редактирование статьи;

Брюховецкий И.С. – идея, научное редактирование статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

Ogurchenok N.E. – idea, collection of material, processing of material, writing an article;

Khalin K.D. – material processing, scientific editing of the article;

Bryukhovetsky I.S. – idea, scientific editing of the article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.07.2024.

The article was accepted for publication 12.07.2024.