

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИН D НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

Якубова С.С.

Студент Ташкентского Педиатрического Института
sabinyakubova@gmail.com

Рахмонов А.Н.

Студент Ташкентского Педиатрического Института

Научный руководитель Исмаилова Г.О.

к.х.н., доцент кафедры медицинской и биологической химии, медицинской
биологии, общей генетики ТашПМИ

АННОТАЦИЯ

По данным ВОЗ, дефицит витамина D — это пандемия, от которой страдают более миллиарда человек на планете. Обширные наблюдения за последние годы показывают, что около 40% европейцев испытывают дефицит этого питательного вещества, а 13% страдают от острого дефицита [1].

Ключевые слова: *Экспериментальные данные, витамина D, общая смертность, клинические исследования, 25(OH)D, Vitamine D Receptors, онкоцит, курение, COVID-19, канцерогенез, меланома, метаболизм.*

ABSTRACT

According to the WHO, vitamin D deficiency is a pandemic affecting more than a billion people worldwide. Extensive observations in recent years show that about 40% of Europeans are deficient in this nutrient, and 13% suffer from acute deficiency [1].

Keywords: *Experimental data, vitamin D, total mortality, clinical trials, 25(OH)D, Vitamine D Receptors, oncocyte, smoking, COVID-19, carcinogenesis, melanoma, metabolism.*

ВВЕДЕНИЕ

Между тем результаты многочисленных исследований, а именно совершенное в 2013 году, свидетельствует о том, что витамин D является биорегулятором с широким спектром свойств. Витамин D в настоящее время находится в фантастическом 100-летнем путешествии от «витамина для роста костей», используемого исключительно в педиатрической практике, до главной цели крупномасштабных комплексных полногеномных исследований, которые вносят значительный вклад в профилактику и лечение широкого спектра социально значимых заболеваний. Дефицит витамина D может вызвать многие заболевания, связанные с онкологией, такие как: рак кожи, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак пищевода, рак почки, рак

предстательной железы, рак яичников, рак мочевого пузыря. Если рассмотреть влияния *Витамина Д при канцерогенезе, основываясь на мета-анализических работах, посвященных глубокому изучению Витамина Д. С целью предотвращения развития не только раковых заболеваний молочных желез, но и увеличить свой спектр воздействия на другие онкологические заболевания [2].* А так же , сформулировать *обобщенную модель его противоонкологических эффектов на организм человека , с целью понижения риска смертности.* Целью данного обзора является изучение жирорастворимого Витамина Д, взаимосвязь дефицита витамина с рядом различных заболеваний связанных с органами, тканями и системами . Не только придерживаться фундаментальной информации о снижении всасывания кальция в кишечнике.

Метаболизм Витамина Д

В последние годы все большее внимание уделяется вне скелетного воздействия витамина Д. Ключевыми событиями 60-80-х годов XX века [3] являются открытие и исследование функции метаболитов витамина D, а также оценка обеспеченности витамином D различных групп населения. В 1966 г. - 1967 гг. установлено присутствие в организме полярных метаболитов витамина D, обладающих большей биологической активностью, чем исходный витамин. Так, в 1973 г. был синтезирован довольно деятельный аналог витамина D — альфакальцидол. Под управлением Holick M [4]. Существует несколько форм витамина D, которые возможно квалифицировать в крови: 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] и 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)(2)D]. в 1997 г. был выделен активный метаболит витамина D – 1,25-дигидроксивитамин D. Что касается 25-гидроксивитамин D, это то что он является основной неактивной формой гормона, обнаруживаемой в крови, предшественником активного гормона 1,25-дигидроксивитамина D. В организме обе формы витамина D путем сложных преобразований в печени переходят в суммарный 25(OH) – витамин D, который является основной циркулирующей в крови формой витамина и показывает общее содержание витамина D в организме. Вслед за тем витамин D преобразуется в почках [8] в активную форму D- гормон (кальцитриол). 25-гидроксивитамин D обычно используется для измерения уровня витамина D из-за его высокой концентрации и длительного периода полураспада. Через такие метаболизации в организме, витамин D превращается в функциональную форму, что дает способность взаимодействовать со специфическими рецепторами VDR (Vitamine D Receptors) [6], локализованные в ядрах множества клеток. Вдобавок хотелось бы упомянуть, что при изучении метаболизма Витамина Д установлено, что значительную роль играет витамин

Д-связывающий белок (ДСБ). Сам Витамин D образуется в коже под воздействием Ультрафиолетового излучения или же поступает с пищей, затем происходит цепь метаболических процессов с образованием активных метаболитов витамина D, которые совместно с паратиреоидным гормоном и кальцитонином обеспечивают регуляцию обмена кальция и фосфатов — так называемое традиционное воздействие витамина D [4]. Уменьшается синтез витамина D в жизнь ближе к полярным регионам, особенно в зимние месяцы, высокий уровень загрязнения атмосферы, плотное покрытие земли облаками, закрытая одеждой кожа, использование солнцезащитного крема и смуглый тип кожи [5]. Все эти факторы нарушают естественный синтез витамина D.

Витамин D и его связь с онкоцитами

По результатам наблюдательных исследований уровень витамина D коррелирует с исходом онкологических заболеваний. По сведениям некоторых доклинических исследований, (клеточных и молекулярных) витамин D имеет возможность владеть в том числе и противоопухолевым эффектом [22,23,26]. Так, ученые из Японий провели исследование под название AMATERASU, в него были интегрированы 417 пациентов с опухолевыми поражениями, а именно гастроинтестинальным раком. Говоря о лицах в возрасте от 30 до 90 лет с раком I-III стадии (начиная от рака пищевода, заканчивая раком прямой кишки) Все больные до старта терапии перенесли операции. Пациентов рандомизировали в группу 2000 ЕД витамина D3 или плацебо n=166 (вещество без очевидных лечебных свойств) в день. Согласно приобретенным данным, рецидив опухоли или смерть произошли у 50 пациентов (20%) в группе витамина D и у 43 пациентов (26%) в группе плацебо. Смерть диагностирована у 37 больных (15%) и у 25 больных (15%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 77% в группе витамина D и 69% в группе плацебо. Анализ подгрупп показал, что у пациентов с уровнем 25(ОН)D в пределах 20-40 нг/мл безрецидивная выживаемость составила 85% по сравнению с витаминами и 71% в группе плацебо. Исследователи выполнили анализ по подгруппам на базе изначального показателя 25(ОН)D [24,25,27].

Исследования ВИТАМИНА D

Как нам известно Витамин D увеличивает адгезию клеток, особенно клеток эпителия молочных желез, увеличивая синтез вещества е-кадерина. Ученые провели большой мета-анализ. Мета-анализ основанный на результатах 5 исследований, сконцентрирован на изучении концентрации 25гвД (25-гидроксивитамина D) в сыворотке крови , и связь концентрации с риском смерти от рака. В общей сложности в этих 5 исследованиях приняли участие

4443 пациентов с РЖМ. Проанализировав данные случаев рака молочной железы. Было установлено, что более высокие уровни кальцидиола в крови связаны с более низким риском рака. По данным исследования, стал известен уровень кальцидиола в крови, который обеспечивает наиболее надежную защиту: 60 нг/мл и выше. Давно замечено, что частота развития рака различной локализации увеличивается с нарастанием недостаточности или дефицита витамина Д. В определенных ситуациях, витамин Д выполняет функцию противоопухолевого агента, предупреждая рост и дальнейшее распространение раковых клеток. Витамин Д уменьшает кровоснабжение опухоли, снижая скорость ее распространения тем самым предотвращая возможность стволовым клеткам для быстрого митоза. Быстро делящиеся стволовые клетки превращаются в раковый клон, способный повреждать базальную мембрану, и при продолжающемся дефиците витамина Д – эти клетки проникают в лимфатические сосуды, метастазируя в головной мозг, кости и легкие, и убивают пациента. Современные подходы к противоопухолевой терапии включают препараты витамина Д как дополнительный метод в схему лечения раковых заболеваний [28].

Витамин Д и взаимосвязь с раком молочной железы.

Как нам известно с Раком молочной железы (РЖМ) мы нередко сталкиваемся у женщин, но, так же он встречается у мужчин [19]. Для женщин с раком молочной железы, безвредным уровнем витамина Д является повышение до 80 мкг/л. Данные исследований мета-анализов, влияния 25-гидроксивитамина Д в сыворотки на профилактику РМЖ (Рак Молочной Железы) [20]. У женщин с довольно невысоким уровнем витамина Д – обычно имеют весьма агрессивные формы рака молочной железы. У таких женщин на 94% почасте имеются метастазы к моменту постановки диагноза, и на 73% возрастает риск гибели от этой патологии. Средний возраст мужчин, больных раком МЖ, несколько выше, чем женщин. У мужчин это заболевание наиболее часто встречается в 55 – 65 лет, однако этому заболеванию подвержены люди и более юного возраста. Самому юному пациенту, получавшему лечение было 24 года

Показатели смертности от РМЖ среди мужчин значительно ниже, чем среди женщин, и составляют 0,3 % в структуре общей смертности от онкологических заболеваний. Степень 25 (ОН) D равна снижению риска патологии на 39%. Уровни 25 (ОН) D в 47 нг/мл и более соответствовали снижению риска РМЖ на 50%. Самый возвышенный из значений 25 (ОН) D в крови был ассоциирован, что связано с 45% снижением риска РМЖ. Мета-анализ воздействия

длительного (от 2 до 7 лет) приема препаратов витамина D на смертность показал, что прием 400–833 МЕ/сут витамина D достоверно снижает смертность от рака, в среднем, на 12%. Систематический мета-анализ показал, что повышение уровней 25 (ОН) D сыворотки на каждые 20 нг/мл [9] приводил к снижению заболеваемости различными формами рака на 11% и смертности на 17%.

Витамин D и взаимосвязь с меланомой

Меланома является самой редкой, но при этом самой смертоносной формой рака кожи [13]: именно на ее счете большинство летальных исходов среди людей с опухолями кожных покровов. Только в Великобритании этот опасный диагноз ежегодно ставят 16 000 пациентам, у 300 из которых болезнь выявляют уже на поздней стадии [15]. Обнаружено что опухоли с более высокой скоростью роста имели низкий уровень экспрессии гена VDR (Vitamin D Receptor), независимо от того, были ли они первичными или метастатическими опухолями. Кроме того, они обнаружили, что низкий уровень витамина D, по-видимому, связан с подавлением активности генов, регулирующих иммунный ответ организма на рак. В таких новообразованиях наблюдается низкое количество иммунных клеток, особенно лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Также обнаружены определенные генные мутации при метастатической меланоме, такие как делеция гена VDR и добавление метильной группы к промоторной области гена. Это нарушает функцию гена и, следовательно, приводит к недостаточному количеству рецепторов VDR на этих опухолевых клетках. Мартин Ледвик из Cancer Research UK отметил, что Национальная служба здравоохранения уже рекомендует людям принимать 10 мкг витамина D в день для здоровья опорно-двигательного аппарата, особенно зимой, когда мало солнечного света [14].

Витамин D и рак поджелудочной железы.

Клетки островков и протоков поджелудочной железы экспрессируют 25-(ОН)D(3)-1 альфа-гидроксилазу, которая продуцирует биологически активную форму 1,25-дигидрокси(ОН)(2)D. Таким образом, концентрации 25(ОН)D могут влиять на функцию поджелудочной железы и, возможно, на этиологию рака поджелудочной железы. 25-(ОН)D в сыворотке крови является основным циркулирующим метаболитом витамина D и считается лучшим индикатором состояния витамина D, определяемого воздействием солнца и диеты. Хотя недавние перспективные эпидемиологические исследования более высоких прогнозируемых уровней витамина D, потребления витамина D и риска рака поджелудочной железы предполагают защитные ассоциации, вложенное

исследование случай-контроль показало значительное трехкратное увеличение риска рака поджелудочной железы с более высокими уровнями витамина D. Так, ученые из США провели масштабное исследование с целью изучения ассоциации ДСБ и риска развития рака ПЖ в американской популяции. В исследование были включены люди обоих полов в исходном возрасте 55-74 лет [16]. С 1993 по 2010 г. выявлено 295 случаев аденокарциномы поджелудочной железы (средний срок наблюдения 15 лет). Также была определена контрольная группа. Все участники были схожи по возрасту, расе, полу, времени тестирования. В исследовании статистически оценивали отношение рисков (ОР) при 95% доверительном интервале (ДИ) с поправкой на эти факторы, а также наличие диабета [17] и курения [18] в анамнезе. Необходимы дополнительные исследования, такие как преддиагностический статус витамина D и риск рака поджелудочной железы, прежде чем можно будет сделать выводы о потенциальной роли витамина D в этиологии этого смертельного рака.

ВЫВОД

На данный момент, проведенные исследования не позволяют с достаточной степенью ясности рассматривать возможность использования витамина D, и его аналогов в качестве средства профилактики онкологических заболеваний, на популяционном уровне. Особенно актуально проведение крупных перспективных исследований, направленных на клиническую оценку эффективности применения витамина D и его производных для профилактики развития рака, снижения интенсивности метастазирования, профилактики метаплазии. Результаты таких исследований могут стать основой для формирования программы использования витамина D в общей профилактике рака. Поэтому современные знания о роли витамина D в организме человека и взаимосвязи его уровня с развитием и течением онкологической патологии позволяют предположить, что коррекция недостаточного уровня витамина D может быть перспективным направлением в профилактике и комплексном лечении онкологических заболеваний. Исходя из вышесказанного наблюдается четкая взаимосвязь между дефицитом витамина D и онкологией.

REFERENCES

1. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №3. — 4 с
2. **Cancer Statistics in the UK** Cancer Research UK 2017-2019 UK
3. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций, С.В. МАЛЫЦЕВ, Г.Ш. МАНСУРОВА, 11.10.2018, 2 с

4. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281
5. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. — М.: Анахарсис, 2005. — 152 с
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.
7. Тюзиков, И. А., Калинин, С. Ю., Ворслов, Л. О., & Тишова, Ю. А. (2014). Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*, (3), 26-32.
8. Rakhmonov, A., & Mukhiddinova, I. (2022). SPORTS LOADS AS A WELLNESS COMPLEX FOR THE HUMAN BODY. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 2(10), 165-172.
9. Влияние метаболитов витамина D на развитие рака молочной железы Фролова Д.Е.1 , Громова О.А.2 , Торшин И.Ю.2 , Лапочкина Н.П.1 .31.03.2018
10. Ланец И.Е., Гостищева Е.В. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РОЛЬ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – № 5. – С. 39-45;
11. О.С. Кобякова, И.А. Деев, Д.С. Тюфилин, Е.С. Куликов Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация Витамин D — новый вектор профилактики онкологических заболеваний . 4 с
12. Stolzenberg-Solomon RZ. Vitamin D and pancreatic cancer. *Ann Epidemiol.* 2009 Feb;19(2):89-95. doi: 10.1016/j.annepidem.2008.03.010. Epub 2008 May 27. PMID: 18504144; PMCID: PMC2907505.
13. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
14. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and Health. [https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report\(link is external\)](https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report(link%20is%20external)) [Accessed June 2021]
15. Chang MS, Hartman RI, Xue J, Giovannucci EL, Nan H, Yang K. Risk of Skin Cancer Associated with Metformin Use: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Cancer Prev Res (Phila).* 2021 Jan;14(1):77-84. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0376. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32958585.
16. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PMID: 26314780.

17. National Guideline Alliance (UK). Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Feb. PMID: 29505215.
18. Naudin S, Viallon V, Hashim D, Freisling H, Jenab M, Weiderpass E, Perrier F, McKenzie F, Bueno-de-Mesquita HB, Olsen A, Tjønneland A, Dahm CC, Overvad K, Mancini FR, Rebours V, Boutron-Ruault MC, Katzke V, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Peppas E, Karakatsani A, Trichopoulou A, Pala V, Masala G, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, May AM, van Gils CH, Rylander C, Borch KB, Chirlaque López MD, Sánchez MJ, Ardanaz E, Quirós JR, Amiano Exezarreta P, Sund M, Drake I, Regnér S, Travis RC, Wareham N, Aune D, Riboli E, Gunter MJ, Duell EJ, Brennan P, Ferrari P. Healthy lifestyle and the risk of pancreatic cancer in the EPIC study. *Eur J Epidemiol.* 2020 Oct;35(10):975-986. doi: 10.1007/s10654-019-00559-6. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31564045; PMCID: PMC7116136.
19. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jul 18. PMID: 30102508.
20. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer *The Lancet*, 2019. Volume 394, Issue 10204, Pages 1159-1169
21. Chen J, Zhang J, Li J, Qin R, Lu N, Goltzman D, Miao D, Yang R. *Int J Biol Sci.* 2023 Jan 1;19(2):610-624. doi: 10.7150/ijbs.78785. eCollection 2023.
22. Okazaki R. Vitamin D and cancer // *Clin. Calcium.* 2014. Vol. 24. № 8. P. 1193–1199
23. Becker S., Dossus L., Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development // *Arch. Physiol. Biochem.* 2009. Vol. 115. № 2. P. 86–96.
24. Shanmugalingam T., Crawley D., Bosco C. et al. Obesity and cancer: the role of vitamin D // *BMC Cancer.* 2014. Vol. 14. ID 712.
25. Pereira-Santos M., Costa P.R., Assis A.M. et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* 2015. Vol. 16. № 4. P. 341–349.
26. Rakhmonov, A., Muhammadova, D., Ahmadova, M., & Mahamadova, F. (2022). PROVITAMINS AND THEIR EFFECT ON THE BODY. *International scientific journal of Biruni*, 1(3), 50-61.
27. Рахмонов, А., & Юлдашев, Н. М. (2022). Функция Витамина Д в живом организме и его роль в работе органов и систем. *Ta'lim fidoyilari*, 21, 172-181.