

DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1438

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?

*В настоящее время большое число исследований посвящено поиску новых методов лечения онкологических болезней, а также предикторов канцерогенеза и способов коррекции риска развития рака. В статье представлен обзор публикаций, посвященных исследованию витамина D как средства профилактики онкологических болезней, описаны результаты отдельных экспериментов и исследований in vitro, объясняющие механизмы протективного эффекта витамина D и его производных в отношении рака. Обобщены результаты эпидемиологических исследований, выполненных в разных странах и в различных популяциях, посвященных ассоциации применения витамина D с частотой встречаемости различных видов онкологической патологии.*

**Ключевые слова:** витамин D, кальцитриол, профилактика рака, онкологические болезни.

*(Для цитирования:* Кобякова О.С., Деев И.А., Тюфилин Д.С., Куликов Е.С. Витамин D — новый вектор профилактики онкологических заболеваний? *Вестник РАМН.* 2015; 70 (5): 526–533. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1438)

### Введение

Актуальность изучения онкологической патологии обусловлена прежде всего высокой летальностью, ростом заболеваемости, снижением качества жизни больных, значительной долей пациентов с ранней инвалидизацией, а также существенным социально-экономическим бременем для государства и общества.

Несмотря на успехи современной фармакотерапии, а также внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, сохраняется высокая потребность в разработке новых эффективных методов лечения онкопатологии, которые будут обладать большей специфичностью, а следовательно, вызывать меньшее число нежелательных явлений. В настоящее время проводится большое число исследований в области таргетной химиотерапии, гамма-терапии, оперативной онкологии, однако каждый из этих методов лечения является лишь технологией «устранения» онкологического процесса, и при этом даже в случае максимальной эффективности метода прогноз для жизни пациента с высокой долей вероятности остается неблагоприятным.

В связи с этим исследования, направленные на поиск предикторов формирования онкопатологии, а также эффективных методов профилактики онкологических заболеваний, имеют приоритетное значение.

Проведено достаточное число крупных эпидемиологических исследований, доказывающих наличие связи между курением в анамнезе и развитием рака легких;

употреблением продуктов с повышенным содержанием клетчатки и снижением риска развития колоректальных раков; вакцинацией против вируса папилломы человека и снижением частоты рака шейки матки. Также показана протективная роль антиоксидантов в общей профилактике рака. Кроме того, в течение последних 10 лет опубликовано большое число работ, посвященных роли витамина D и его производных в метаболизме раковых клеток, доказывающих наличие протективного эффекта данных субстанций относительно развития онкологических состояний [1, 2].

### Метаболизм витамина D, его биологические эффекты

Общезвестны пути восполнения необходимого количества витамина D в организме. Во-первых, он поступает в организм с пищей, при этом наибольшее его количество содержится в молочных продуктах, яйцах, рыбе и мясе. Во-вторых, витамин D синтезируется из 7-гидроксихолестерола в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей, причем второй источник является основным (90–95%). Образующийся при этом провитамин D<sub>3</sub> подвергается ферментативной обработке в печени и почках (а также других органах) до конечного активного метаболита — 1α,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> (1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). На протяжении более 100 лет основным биологическим эффектом витамина D принято считать регуляцию обмена кальция и фосфатов [3, 4].

O.S. Kobyakova, I.A. Deev, D.S. Tyufilin, E.S. Kulikov

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## Vitamin D — A New Vector of Cancer Prevention?

*Currently, a great number of research projects are focused on finding new treatment methods for cancer and carcinogenesis predictors, as well as the ways to decrease cancer development risks. This article provides an overview of research on vitamin D as cancer prevention factor. The results of independent experiments and in vitro tests explaining the mechanisms of protective effect of vitamin D and its derivatives on cancer are illustrated. The review of epidemiological survey results obtained from different countries and various populations that were focused on the association of vitamin D use with various cancer pathologies incidence was performed.*

**Key words:** vitamin D, calcitriol, cancer prevention, oncology.

*(For citation:* Kobyakova O.S., Deev I.A., Tyufilin D.S., Kulikov E.S. Vitamin D — A New Vector of Cancer Prevention? *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (5): 526–533. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1438)

Помимо регуляции обмена кальция и фосфатов, витамин D и его производные играют важную роль в пери- и постнатальном развитии человека, формировании различных органов и систем, а также в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза во многих тканях. Действуя на свои специфические рецепторы, витамин D, подобно стероидным гормонам, через определенные лиганды и промоторы регулирует экспрессию тех или иных генов.

Рецепторы витамина D (vitamin D receptors, VDRs), обнаруженные в 1969 г. M.R. Haussler и A.W. Norman в клетках слизистой оболочки кишечника, позднее были найдены в клетках костей, парашитовидных желез, головного мозга, кожи, предстательной железы, яичников, сердца, скелетных мышц, молочных желез, печени, легких,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, иммунокомпетентных клетках, клетках почек. Кроме того, эти рецепторы обнаруживаются и в раковых клетках [5, 6].

Вместе с тем опубликованы исследования, доказывающие, что витамин D имеет регулирующее влияние и на клетки, лишенные VDRs [7]. Именно эти исследования, демонстрирующие наличие у витамина D ингибирующего влияния на пролиферацию, метастазирование, неоангиогенез и инвазию раковой ткани, позволяют полагать, что его уровень в сыворотке крови может быть ассоциирован с протективным эффектом относительно риска развития онкологических заболеваний.

### Рак молочной железы

В ткани молочной железы, как и во многих других тканях организма, синтезируется гидроксилаза, катализирующая трансформацию 25-гидроксивитамина D в  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , а также фермент CYP21, превращающий  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$  — менее активный метаболит. Таким образом, в ткани молочной железы возможна местная регуляция метаболизма витамина D и его влияния на VDRs [8, 9].

Проведено множество доклинических исследований, в которых показано влияние витамина D на раковые клетки молочной железы. Так, например, в исследовании S.Y. James и соавт. при помощи вестерн-блоттинга было доказано, что в раковых клетках молочной железы экспериментальных крыс, а также в линии клеток рака молочной железы человека MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7)  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и его синтетический аналог EB1089 повышают интенсивность экспрессии p53 (индуктор апоптоза) и снижают интенсивность экспрессии bcl-2 (ингибитор апоптоза) [10]. Таким образом, продемонстрирован проапоптотический эффект метаболитов витамина D в отношении раковых клеток молочной железы.

В исследованиях K.C. Chiang и соавт. в качестве средства, снижающего риск развития рака молочной железы, а также подавляющего метастазирование рака этого органа, был предложен аналог витамина D 19-нор-2 $\alpha$ -(3-гидроксипропил)- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (MART-10). По результатам исследований *in vitro* удалось доказать, что данный аналог, обладая меньшим гиперкальциемическим эффектом, в 10 раз активнее снижает риск метастазирования рака молочной железы, чем кальцитриол [11].

Исследовательский коллектив W. Zheng и соавт. проводил изучение влияния  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на метаболизм глюкозы в клетках эпителиального рака молочной железы (MCF10A) и *ras*-клетках, используя для анализа [ $^{13}\text{C}_6$ ]-глюкозу. Согласно результатам исследования, повыше-

ние концентрации  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  привело к снижению пролиферации опухолевых клеток за счет нормализации метаболизма глюкозы, что также позволяет говорить о антиканцерогенной активности витамина D [12].

В исследовании A.V. Krishnan и соавт. предлагалась гипотеза о том, что витамин D, подобно нестероидным противовоспалительным препаратам, способен ингибировать циклооксигеназу-2. В своих исследованиях авторы установили, что витамин D снижает продукцию ароматазы — фермента, катализирующего трансформацию андрогенов в эстрогены, а также снижает интенсивность синтеза простагландинов, стимулирующих этот процесс [13]. Таким образом, витамин D снижает активность ER-позитивного рака молочной железы.

Из эпидемиологических исследований, посвященных протективному влиянию витамина D в отношении рака молочной железы, наиболее крупное было проведено в Италии в 2009 г. M. Rossi и соавт. В нем приняли участие 2569 женщин в исследуемой группе и 2588 — в контрольной. При помощи методов ассоциативной статистики было доказано, что женщины с высоким содержанием витамина D в рационе имеют меньший риск развития рака молочной железы (для женщин в пре- и перименопаузе ОШ = 0,8; 95% ДИ 0,64–0,99); для женщин в постменопаузе ОШ = 0,78; 95% ДИ 0,66–0,92) [14]. Подобные исследования с похожими результатами проведены F.M. Yousef и соавт. в Саудовской Аравии в 2013 г. ( $n=240$ ) и L. Shi и соавт. в 2014 г. в Китае ( $n=1940$ ) [15, 16].

Существуют эпидемиологические исследования, в которых были предложены гипотезы, основанные на ассоциации фенотипических различий кожи у представительниц различных этнических групп с риском развития рака молочной железы, что должно было быть связано с различным сывороточным содержанием витамина D. Для подтверждения этой гипотезы S. Yao и соавт. было проведено исследование, в которое была включена 1771 женщина (из них 843 — контрольная группа), афро- и евроамериканки. Всем участницам измеряли сывороточный уровень кальциферола (25-гидроксивитамина D, 25(OH)D) и соотносили его с наличием рака или одиночным полиморфизмом в генах *VDR*, *CYP24A1* и *CYP27B*, а также с эстрогенрецепторным (ER) статусом. Согласно данным исследователей, отличие афроамериканок в генетических вариантах метаболизма витамина D ассоциировано с большей частотой ER-негативного рака молочной железы [17].

В одном из своих последних исследований S. Yao и соавт. выдвинули гипотезу о том, что витамин D влияет на действие иммунной системы по отношению к ER-статусу рака молочной железы. Ими было обследовано 490 больных женщин, и подобной связи установлено не было, однако доказано, что у женщин в пременопаузальном периоде с низким содержанием 25(OH)D и высокой концентрацией фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  ER-негативный рак молочной железы развивался чаще, чем у женщин с достаточной концентрацией 25(OH)D и низким уровнем ФНО  $\alpha$  (ОШ = 0,32; 95% ДИ 2,44–21,98) [18].

### Рак предстательной железы

Исследования, посвященные роли витамина D в развитии и профилактике рака предстательной железы, по большей части представлены в зарубежной специализированной литературе и включают в себя доклинические и клинические эксперименты с использованием различных подходов и методов.

Так, например, в исследовании S.E. Blutt и соавт. подробно изучено и доказано ингибирующее влияние EB1089 (синтетического аналога витамина D) на рост LNCaP (культуры клеток андрогенчувствительной аденокарциномы предстательной железы человека) *in vitro*, а также в качестве ксенотрансплантатов у здоровых мышей [19]. Позднее, в исследовании D.M. Peehl и соавт. (2003) было установлено что  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  действует на LNCaP через инсулиноподобный фактор роста, который связывает протеин-3 (p3), стимулируя апоптоз этих клеток. Кроме того, показано, что действие  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  усиливается при его применении совместно с ингибиторами 24-гидроксилазы — фермента, катализирующего инактивацию  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Также в проведенном D.M. Peehl и соавт. небольшом клиническом исследовании продемонстрирована антипролиферативная активность метаболитов витамина D в отношении рака предстательной железы [20].

М. Tseng и соавт. (2004) использовали в своей работе данные Национального эпидемиологического исследования здоровья (United States Health Examination Epidemiological Follow-up Study — крупное эпидемиологическое исследование в рамках федерального проекта), в котором приняли участие 3779 мужчин (из них 136 с раком предстательной железы). С помощью ассоциативной статистики удалось доказать, что мужчины, употребляющие в пищу продукты из так называемого южного рациона (кукурузный хлеб, крупы, сладкий картофель, окра, фасоль и рис), имеют меньший риск развития рака простаты (3-я и 1-я тертиль, соответственно; ОР = 0,6; 95% ДИ 0,4–1,1), в связи с чем было сделано предположение, что «южное питание» может являться интегративным маркером воздействия солнечного света на человека, что в свою очередь доказывает возможное влияние витамина D на степень риска развития рака предстательной железы [21].

Тем не менее существуют исследования, результатом которых является доказательство отсутствия какого-либо влияния сывороточного содержания витамина D и его производных на рак предстательной железы. Так, метаанализ результатов проспективных исследований по влиянию витамина D на развитие рака предстательной железы в публикациях до 2009 г., проведенный L. Yin и соавт., показал, что суммарное ОШ в случаях рака предстательной железы с высоким содержанием  $25(\text{OH})\text{D}$ , было равно 1,03 (95% ДИ 0,96–1,11), что свидетельствует об отсутствии ассоциации сывороточного уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  с развитием рака предстательной железы [22].

В эпидемиологических исследованиях С.М. Barnett и соавт. (2010) содержание  $25(\text{OH})\text{D}$  измеряли у 1433 мужчин в возрасте 65 лет и старше, а также у 297 мужчин с установленным диагнозом рака предстательной железы того же возраста. Все значения этих измерений были разделены на квартили, оценку ассоциации содержания  $25(\text{OH})\text{D}$  со случаями рака предстательной железы и значениями шкалы Глисона провели при помощи регрессии Кокса. По сравнению с квартилем с самым низким уровнем  $25(\text{OH})\text{D}$  ОР для квартиля с самым высоким уровнем  $25(\text{OH})\text{D}$  было равно 1,22 (95% ДИ 0,50–1,72), не наблюдалось никаких зависимостей ( $p = 0,94$ ) или ассоциаций со значениями шкалы Глисона [23]. Похожие исследования проведены S.Y. Park и соавт. (2010) и S.K. Holt и соавт. (2013). По их данным, гипотеза о снижении риска развития рака предстательной железы под влиянием сывороточного содержания  $25(\text{OH})\text{D}$  не была доказана [24, 25].

## Рак легкого

Рак легкого — один из наиболее часто встречающихся видов онкопатологии в развитых странах — представляет собой тяжелую социально-экономическую проблему. Учеными из многих стран проведены крупные исследования по изучению профилактики и лечения рака легкого, в т.ч. относительно применения витамина D и его аналогов для решения данной проблемы [27–29].

Подобные работы выполнены К. Nakagawa и соавт. (2005), которые использовали опухолевые штаммы карциномы легких Льюис (LLC-GFP), инъецированные крысам, а также  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и 22-Оха- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (некальциемический аналог витамина D), введенные крысам в виде минипомп. В эксперименте удалось доказать, что 22-Оха- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  способны снижать риск метастазирования и неоангиогенеза рака легкого за счет снижения интенсивности экспрессии генов металлопротеиназ, а также эндотелиального фактора роста. Кроме того, за счет снижения продукции паратгормонсвязанного белка (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) в клетках LLC-GFP 22-Оха- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  обладает менее выраженным гиперкальциемическим эффектом, что определяет его преимущества в качестве средства, которое может быть использовано для профилактики метастазирования рака легкого [26, 27].

В 2013 г. в Шанхае было проведено 2 эпидемиологических исследования с использованием опросника ежедневного рациона (Food Frequency Questionnaire, FFQ), подтверждающих наличие ассоциации содержания кальция в рационе некурящих женщин и риска развития рака легких, для чего были рассчитаны отношения шансов: Y. Takata и соавт. —  $n = 71\ 267$ ; ОШ = 0,66; 95% ДИ 0,48–0,91; T.Y. Cheng и соавт. —  $n = 128\ 779$ ; ОШ = 0,37; 95% ДИ 0,18–0,77 [28, 29].

## Рак кожи

В канцерогенезе онкологических заболеваний кожи немаловажную роль играет ультрафиолетовое облучение (УФО), из-за воздействия которого повреждается ДНК фибробластов и кератицитов (что связано с образованием в них димеров), тормозится синтез транскрипционного фактора p53, являющегося мощным проапоптогенным эффектором, развивается иммуносупрессия и оксидативный стресс [30, 31]. В настоящее время проведено большое число исследований по изучению возможности использования витамина D и его соединений в качестве фотопротектора, а также средства, ликвидирующего последствия воздействия УФО.

В экспериментах V.V. Sequeira и соавт. (2012) оценивали способность витамина D и его производных уменьшать содержание тиминовых димеров (TD) в фибробластах после УФО. В данном исследовании удалось доказать, что протективный эффект  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и JN ( $1\alpha,25$ -дигидроксилостероид-3 — аналог витамина D) связан с функцией VDRs и ERp57 (эндоплазматический ретикулярный стресс-протеин 57), при этом для VDRs не требуется нормальных ДНК-связывающих или классических лигандсвязывающих доменов для опосредования фотопротекции [32].

Подобные исследования проводились и на культурах клеток меланомы RPMI 7951 [33], SK Mel 28 [34], MeWo [35], ME18 [36], SM [37], при этом во всех работах доказан антипролиферативный эффект витамина D и его аналогов.



Австралийские ученые E.J. Song и соавт. (2012) использовали в качестве объекта исследования эксплантат кожи человека, который также подвергали УФО, а затем в разные промежутки времени обрабатывали  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , после чего измеряли содержание в нем TD, 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозина (8-oxodG — мутагенное основание), а также 8-нитрогуанозина (8-NG — мутагенное основание). Результаты исследования продемонстрировали снижение содержания TD и 8-NG в течение 30 мин и уменьшение концентрации 8-oxodG через 3 ч после обработки  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , что свидетельствует о фотопротективном эффекте  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [38].

K. Bahar-Shany и соавт. (2010) изучали воздействие  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на MMP-9 — металлопротеиназу, индуцирующую процесс деградации коллагена IV и синтез некоторых хемо- и цитокинов в ответ на стресс и травмы, в т.ч. на УФО, что определяет ее роль в канцерогенезе. В этом исследовании использована культура клеток HaCaT (бессмертные кератиноциты человека, используемые в изучении канцерогенеза меланомы и обладающие высокой пролиферативной активностью). Культуры обрабатывали ФНО  $\alpha$ , что приводило к увеличению продукции MMP-9, затем, в случае предварительной обработки кальцитриолом, данный эффект ослаблялся. Было установлено, что механизм ослабления влияния ФНО  $\alpha$  на концентрацию MMP-9, наблюдаемый у кальцитриола, заключается в том, что он ингибирует активацию JNK (с-jun-п-концевая киназа — фактор р53-зависимого апоптоза), NF- $\kappa$ B (ядерный фактор каппа-би — универсальный фактор транскрипции), содержание которых повышалось при воздействии ФНО  $\alpha$ , вызывая активацию синтеза MMP-9 [39].

### Рак поджелудочной железы

Метаболизм витамина D в клетках рака поджелудочной железы изменяется благодаря наличию в них, как и в здоровых клетках данного органа, гидроксилазы, синтез которой клетками линии рака поджелудочной железы был доказан в исследовании G.G. Schwartz и соавт. (2004). В этой же работе продемонстрирован антипролиферативный эффект 25(OH)D и  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в 3 линиях клеток панкреатического рака (AsPC-1 > Hs700T >> Hs766T), что подтвердило полученные ранее результаты S. Kawa и соавт. [40, 41]. Механизм этого эффекта заключается в том, что различные метаболиты витамина D увеличивают интенсивность экспрессии генов *p21* и *p27* — ингибиторов циклинзависимой киназы 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2), индуцирующей остановку клетки в  $G_1/S$  фазе [40, 41]. В 2008 г. G.G. Schwartz и соавт. удалось доказать тот же эффект у 19-нор- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  — метаболита витамина D, обладающего меньшим гиперкальциемическим свойством [42].

Зависимость между степенью инсоляции, которая является основным катализатором синтеза провитамина D в коже, и заболеваемостью, а также смертностью от рака поджелудочной железы была продемонстрирована в исследованиях, проведенных в США (ОР относительно заболеваемости =1,09, 95%ДИ 1,05–1,14 — для мужчин и ОР =1,17, 95% ДИ 1,13–1,22 — для женщин; ОР относительно смертности =1,06, 95% ДИ 1,03–1,09 — для мужчин и ОР =1,11, 95% ДИ 1,08–1,14 — для женщин) и Японии [стандартизированный шанс смерти, SMR= -4,35 ( $p < 0,001$ ) для мужчин и -5,02 ( $p < 0,0001$ ) для женщин] [43, 44].

В эпидемиологическом исследовании L.B. Zablotska и соавт. (2011) в Сан-Франциско была установлена положительная связь между суточной дозой витамина D и риском развития рака поджелудочной железы у мужчин ( $n = 2233$ );  $\geq 450$  и  $< 150$  МЕ/сут; ОШ =2,6;  $p = 0,009$ ), в то время как в выборочных исследованиях H.G. Skinner и соавт. (2006) наблюдали обратную ситуацию как для мужчин ( $n = 46\ 771$ ; возраст 40–75 лет;  $\geq 600$  и  $< 150$  МЕ/сут; ОР =0,49; 95% ДИ 0,29–0,82), так и для женщин ( $n = 75\ 427$ ; возраст 38–65 лет; ОР =0,76; 95% ДИ 0,42–1,38) [45, 46].

Обратная зависимость между содержанием циркулирующего 25(OH)D и заболеваемостью раком поджелудочной железы была продемонстрирована в исследовании R.Z. Stolzenberg-Solomon и соавт. в 2006 г. ( $> 65,5$  и  $< 32,0$  нмоль/л; ОШ =2,92; 95% ДИ 1,56–5,48), в то время как зависимость отсутствовала в исследовании 2009 г. ( $> 82,3$  и  $< 45,9$  нмоль/л; ОШ =1,45; 95% ДИ 0,66–3,15), а в исследовании 2010 г. была установлена прямая связь ( $> 100$  и 50–75 нмоль/л; ОШ =2,12; 95% ДИ 1,23–3,64) [47–49].

### Рак толстой кишки

Впервые на роль витамина D в профилактике колоректального рака обратили внимание C.F. Garland и F.C. Garland (1980), которые впоследствии (в 1989 г.) в своем эпидемиологическом исследовании доказали связь между сывороточным содержанием 25(OH)D и риском развития колоректального рака ( $n = 34$  — больные,  $n = 67$  — контроль): риск был снижен на 75% в 3-й (27–32 нг/мл) и на 80% — в 4-й квинтиле (33–41 нг/мл) [50, 51]. Аналогичные результаты получили D.M. Freedman и соавт. [52], S. Gandini и соавт. [53], M.F. Atoum и M.N. Tchopoyan [54], однако существуют и противоположные данные, полученные в 2010 г. S.J. Weinstein и соавт. (1-й и 4-й квартиль ОР =2,11; 95% ДИ 1,20–3,69) [55]. Тем не менее проведенный в 2011 г. M. Chung и соавт. метаанализ 28 исследований показал, что повышение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на каждые 10 нмоль/л связано с 6% (95% ДИ 3–9) снижением риска развития колоректального рака [56].

Молекулярные механизмы протективного действия  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в отношении колоректального рака заключаются в повышении интенсивности экспрессии генов *p21* и *p27*, что было подтверждено исследованием S.R. Evans и соавт. (1999) на клеточной линии карциномы толстого кишечника HT-29 (Human Colon Carcinoma Cell Line) с применением TUNEL-анализа и электрофореза ДНК в агарозном геле. Как уже было сказано выше, *p21* и *p27* индуцируют остановку клетки в фазе  $G_1/S$  [57].

Доказано, что мутации генов белков, участвующих в WNT/b-катениновом сигнальном пути — одна из основных причин развития колоректального рака. Кальцитриол модулирует WNT/b-катениновый сигнальный путь, во-первых, за счет снижения содержания  $\beta$ -катенина, что было доказано в исследованиях S. Shah и соавт. (2006); во-вторых,  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  индуцирует образование E-кадгерина, а благодаря обоим эффектам происходит нормальная дифференцировка клеток толстого кишечника, что подтверждают исследования H.G. Palmer и соавт. (2001) на клетках SW480 [58, 59]. P. Kaler и соавт. (2009) было показано, что содержание  $\beta$ -катенина может снижаться за счет того, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  подавляет синтез интерлейкина 1 $\beta$ , который в свою очередь тормозит фосфорилирование  $\beta$ -катенина и его деградацию [60].

Кроме того, в исследованиях G.D. Diaz и соавт. [61] и J.D. Varnes и соавт. [62] продемонстрировано, что  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  индуцирует апоптоз в клетках аденомы толстого кишечника S/RG/C2 и карциномы толстого кишечника HT29, повышая образование проапоптотического протеина BAK1 и снижая синтез антиапоптотического белка BAG1.

Антипролиферативный эффект  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  *in vivo* показан S.K. Padi и соавт. (2013) в экспериментах с ксенотрансплантатом НСТ-116 у крыс. Авторам удалось доказать, что  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  индуцирует синтез miR-627 (мкРНК), которая путем подавления действия JMJD1A (эпигенетический фактор — гистоновая деметилаза) подавляет экспрессию факторов пролиферации, таких как фактор роста и дифференцировки 15 [63].

D.P. Trivedi и соавт. провели одно из первых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований витамина D как препарата для лечения колоректального рака. В проекте принимали участие 2686 пациентов в возрасте 65–85 лет, которые получали 100 000 МЕ витамина D<sub>3</sub> или плацебо [64].

Еще одно рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было выполнено J. Wactawski-Wende и соавт. в 2006 г. в рамках Women's Health Initiative в США с участием только женщин в постменопаузе ( $n=36\ 282$ , возраст 50–79 лет), получавших витамин D в суточной дозе 400 МЕ, а также кальций в дозе 1 г/сут или плацебо [65]. По результатам обоих исследований доказать какую-либо связь между приемом препарата и развитием колоректального рака, а также выживаемостью в пятилетнем периоде не удалось.

Однако на молекулярном уровне P.R. Holt и соавт. (2006) показали, что ежедневный прием витамина D<sub>3</sub> (400 МЕ) и кальция (1,5 г) в течение 6 мес у 11 пациентов вызывал снижение интенсивности пролиферации слизистой оболочки толстой кишки и полипов, а также увеличение экспрессии BAK1 и уменьшение интенсивности синтеза муцина MUC5AC (часто ассоциирован с колоректальным раком) в полипах по сравнению с группой плацебо ( $n=8$ ) [66]. В исследовании V. Fedirko и соавт. (2009) сообщается, что применение 800 МЕ/сут витамина D<sub>3</sub> и/или 2 г/сут кальция (у 92 больных с >1 аденомой, 6 мес лечения) увеличивало синтез p21 в колоректальных крипах [67].

### Рак печени

В исследовании J. Akhter и соавт. (2001)  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , а также его аналоги EB1089, CB1093 продемонстрировали свою антипролиферативную активность в отношении линии клеток гепатобластомы человека HepG2 [68]. Z. Ghous и соавт. (2008) установили тот же эффект сеокальцитола (EB10890) на клетках рака печени Hep 3B, PLC/PRF/5 и SKHEP-1, а также *in vivo* на ксенотрансплантатах SKHEP-1 у крыс [69]. В исследовании K.C. Chiang и соавт. (2011) был использован MART-10, и получены похожие результаты [70]. Антипролиферативный эффект аналогов витамина D достигается путем уже описанного ранее механизма — накопления p27 и остановки клеток в G<sub>1</sub>/S-фазе клеточного цикла, что было показано в исследовании W. Luo и соавт. [71].

В 2003 г. K. Dalhoff и соавт. провели клиническое исследование (без контрольной группы) сеокальцитола для лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы ( $n=56$ ). По его результатам доказано, что

сеокальцитол эффективен в лечении, особенно в пролонгированном режиме, у пациентов на ранней стадии болезни [72].

### Другие онкологические заболевания

Подавление пролиферации онкоклеток  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  путем индуцирования p27, описанное выше, было также продемонстрировано Q.M. Wang и соавт. [73] на линии клеток HL60 (human promyelocytic leukemia cells — клетки-промиелоциты лейкемии). В этой линии клеток аналог витамина D 20-эпи-витамин D<sub>3</sub> (KH 1060) снижал экспрессию bcl-2 (ингибитор апоптоза), что подтверждено в исследовании E. Elstner и соавт. [74]. Также изучено влияние других аналогов витамина D. К примеру, в исследовании T. Kumagai и соавт. продемонстрировано воздействие 19-Nor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сочетании с оксидом мышьяка As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,6–0,8 нмоль/л) на клетки миелоидной лейкемии (HL-60, NB-4 и U937) и миеломы (RPMI-8226, ARH-77 и NCI-H929). Комбинация препаратов индуцировала ингибирование пролиферации в линиях HL-60, NB-4, RPMI-8226, NCI-H929 [75].

Эффект накопления p27 и индуцирования апоптоза был продемонстрирован *in vitro* на клетках KU-2 почечноклеточной карциномы человека в исследованиях T. Fujioka и соавт. [76], а также *in vivo* в исследовании J.R. Lambert и соавт. [77].

Другими исследователями установлено, что индукция апоптоза возможна в клетках рака яичника при воздействии кальцитриола, что достигается путем ингибирования экспрессии теломераз, в частности hTERT (F. Jiang и соавт., 2005), и подтверждает проапоптотический потенциал витамина D [78].

В проведенном нами обзоре публикаций представлены различные виды исследований, демонстрирующих влияние витамина D и его производных на канцерогенез различных локализаций. Исходя из описанных исследований *in vitro*, можно утверждать, что кальцитриол и некоторые другие формы витамина D способны воздействовать на экспрессию многих транскрипционных факторов апоптоза и пролиферации, обладая при этом проапоптотическим, антипролиферативным и антиметастатическим действием на культуры клеток рака молочной железы [10, 11], простаты [19, 20], панкреатического рака [40–42], а также рака толстой кишки [57, 59, 61], почек, яичника, крови [75, 76, 78] и кожи [33–35]. Кроме того, подобное действие подтверждено в исследованиях *in vivo* в отношении рака легких [26, 27], молочной железы [10], почек [77] и простаты [19].

Если рассматривать эпидемиологические исследования, то обратная связь между содержанием витамина D в сыворотке крови и риском развития рака установлена в большинстве представленных работ, однако следует отметить, что некоторые из них включают в себя изучение небольших когорт, например только женщин в постменопаузе, а также охватывают недостаточный возрастной спектр [16, 18]. Обращают на себя внимание эпидемиологические исследования в отношении риска развития рака простаты [21] и колоректального рака, в которых установлена прямая связь между сывороточным содержанием витамина D и случаями развития рака [51, 52, 54].

Для получения более точной информации относительно ассоциации сывороточного содержания витамина D и риска развития рака необходимо проведение масштабных эпидемиологических исследований, учи-

тывающих суточный уровень кальцитриола, а также включающих в себя разнообразные когорты пациентов и основывающихся на более длительных периодах наблюдения.

### Заключение

На данный момент проведенные исследования не позволяют с достаточной степенью ясности рассматривать возможность использования витамина D и его аналогов в качестве средств предупреждения онкологических заболеваний на популяционном уровне. В этой связи особо актуальным является проведение крупных проспективных исследований (с высокой степенью защиты от субъективных возмущений), направленных на клиническую оценку эффективности применения витамина D и его производных для профилактики развития рака, снижения интенсивности метастазирования, предотвращения метастазии и т.д. Результаты подобных исследований могут стать основой формирования программ применения витамина D в рамках общей профилактики онкологических заболеваний.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Parsons A., Daley A., Begh R., Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340: b5569.
2. Allen J.D., Coronado G.D., Williams R.S., Glenn B., Escoffery C., Fernandez M. A Systematic Review of Measures Used in Studies of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Acceptability. *Vaccine*. 2010; 28 (24): 4027–4037.
3. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet*. 1919; 1: 407–412.
4. McCollum E.V., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* 1922; 53: 293–298.
5. Haussler M.R., Norman A.W. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1969; 62: 155–162.
6. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem. Biophys.* 2012; 523: 123–133.
7. Costa J.L., Eijk P.P., van de Wiel M.A., ten Berge D., Schmitt F., Narvaez C.J., Welsh J., Ylstra B. Anti-proliferative action of vitamin D in MCF7 is still active after siRNA-VDR knock down. *BMC Genomics*. 2009; 10: 499.
8. Zehnder D., Bland R., Williams M.C., McNinch R.W., Howie A.J., Stewart P.M., Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 888–894.
9. Townsend K., Evans K.N., Campbell M.J., Colston K.W., Adams J.S., Hewison M. Biological actions of extra renal 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97: 103–109.
10. James S.Y., Mackay A.G., Colston K.W. Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogues on induction of apoptosis in breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1996; 58: 395–401.
11. Chiang K.C., Yeh C.N., Chen S.C., Shen S.C., Hsu J.T., Yeh T.S. MART-10, a New Generation of Vitamin D Analog, is More Potent than 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 in Inhibiting Cell Proliferation and Inducing Apoptosis in ER+ MCF-7 Breast Cancer Cells. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2012; 2012: 310872.
12. Zheng W., Tayyari F., Gowda G.A., Raftery D., McLamore E.S., Shi J., Porterfield D.M., Donkin S.S., Bequette B., Teegarden D. 1, 25 Dihydroxyvitamin D Regulation of Glucose Metabolism in Harveyras Transformed MCF10A Human Breast Epithelial Cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013; 138: 81–89.
13. Krishnan A.V., Swami S., Feldman D. The Potential Therapeutic Benefits of Vitamin D in the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Steroids*. 2012; 77 (11): 1107–1112.
14. Rossi M., McLaughlin J.K., Lagiou P., Bosetti C., Talamini R., Lipworth L., Giacosa A., Montella M., Franceschi S., Negri E., La Vecchia C. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case control study in Italy. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (2): 374–378.
15. Yousef F.M., Jacobs E.T., Kang P.T., Hakim I.A., Going S., Yousef J.M., Al-Raddadi R.M., Kumosani T.A., Thomson C.A. Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case control study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98: 105–110.
16. Shi L., Nechuta S., Gao Y.T., Zheng Y., Dorjgochoo T., Wu J., Q., Zheng W., Lu W., Shu X.O. Correlates of 25-Hydroxyvitamin D among Chinese Breast Cancer Patients. *PLOS ONE*. 2014; 9 (1): 86467.
17. Yao S., Zirpoli G., Bovbjerg D.H., Jandorf L., Zhao H., Sucheston L.E., Tang L., Roberts M., Ciupak G., Davis W., Hwang H., Johnson C.S., Trump D.L., McCann S.E., Ademuyiwa F., Pawlish K.S., Bandera E.V., Ambrosone C.B. Variants in the vitamin D pathway, serum levels of vitamin D and estrogen receptor negative breast cancer among African-American women: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2012; 14: 58.
18. Yao S., Hong C.C., McCann S.E., Zirpoli G., Quan L., Gong Z., Johnson C.S., Trump D.L., Ambrosone C.B. Combined Effects of Circulating Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Th1 and Th2 Cytokines on Breast Cancer Estrogen Receptor Status. *Cancers*. 2014; 6: 211–225.
19. Blutt S.E., Polek T.C., Stewart L.V., Kattan M.W., Weigel N.L. A calcitriol analogue, EB1089, inhibits the growth of LNCaP tumors in nude mice. *Cancer Res.* 2000; 60: 779–782.
20. Peehl D. M., Krishnan A.V., Feldman D. Pathways mediating the growth-inhibitory actions of vitamin D in prostate cancer. *J. Nutr.* 2003; 133 (Suppl. 7): 2461–2469.
21. Tseng M., Breslow R.A., De Vellis R.F., Ziegler R.G. Dietary patterns and prostate cancer risk in the national health and nutrition examination survey epidemiological follow up study cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13: 71–77.
22. Yin L., Raum E., Haug U., Arndt V., Brenner H. Meta-analysis of longitudinal studies: serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol.* 2009; 33: 435–445.
23. Barnett C.M., Nielson C.M., Shannon J., Chan J.M., Shikany J.M., Bauer D.C., Hoffman A.R., Barrett-Connor E., Orwoll E., Beer T.M. Serum 25-OH vitamin D levels and risk of developing prostate cancer in older men. *Cancer Causes Control.* 2010; 21: 1297–1303.
24. Park S.Y., Cooney R.V., Wilkens L.R., Murphy S.P., Henderson B.E., Kolonel L.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer risk: the multiethnic cohort. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46: 932–936.
25. Holt S.K., Kolb S., Fu R., Horst R., Feng Z., Stanford J.L. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37: 666–670.
26. Nakagawa K., Sasaki Y., Kato S., Kubodera N., O. Toshio 22-Oxa 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and



- angiogenesis in lung cancer. *Carcinogenesis*. 2005; 26: (6): 1044–1054.
27. Nakagawa K., Kawaura A., Kato S., Takeda E., Okano T.  $1\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. *Carcinogenesis*. 2005; 26 (2): 429–440.
  28. Takata Y., Shu X.O., Yang G., Li H., Dai Q., Gao J., Cai Q., Gao Y.T., Zheng W. Calcium intake and lung cancer risk among female nonsmokers: A report from the Shanghai Women's Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22 (1): 50–57.
  29. Cheng T.Y., Lacroix A.Z., Beresford S.A., Goodman G.E., Thornquist M.D., Zheng Y., Chlebowski R.T., Ho G.Y., Neuhouser M.L. Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98: 1002–1011.
  30. Matsumura Y., Ananthaswamy H.N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 195: 298–308.
  31. Ziegler A., Jonason A.S., Leffell D.J., Simon J.A., Sharma H.W., Kimmelman J., Remington L., Jacks T., Brash D.E. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994; 372: 773–776.
  32. Sequeira V.B., Rybchyn M.S., Tongkao-On W., Gordon-Thomson C., Malloy P.J., Nemere I., Norman A.W., Reeve V.E., Halliday G.M., Feldman D., Mason R.S. The role of the vitamin D receptor and ERp57 in photoprotection by  $1\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3. *Mol. Endocrinol.* 2012; 26: 574–582.
  33. Evans S.R., Houghton A.M., Schumaker L., Brenner R.V., Buras R.R., Davoodi F., Nauta R.J., Shabahang M. Vitamin D receptor and growth inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human malignant melanoma cell lines. *J. Surg. Res.* 1996; 61 (1): 127–133.
  34. Hansen C.M., Madsen M.W., Arensbak B., Skak-Nielsen T., Latini S., Binderup L. Down regulation of laminin binding integrins by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 in human melanoma cells in vitro. *Cell Adhes. Commun.* 1998; 5 (2): 109–120.
  35. Essa S., Denzer N., Mahlknecht U., Klein R., Collnot E.M., Tilgen W., Reichrath J. VDR microRNA expression and epigenetic silencing of vitamin D signaling in melanoma cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 121 (1–2): 110–113.
  36. Gruber B.M., Anuszevska E.L. Influence of vitamin D3 metabolites on cell proliferation and cytotoxicity of adriamycin in human normal and neoplastic cells. *Toxicol. in vitro*. 2002; 16 (6): 663–667.
  37. Reichrath J., Rech M., Moeini M., Meese E., Tilgen W., Seifert M. In vitro comparison of the vitamin D endocrine system in 1,25 (OH) 2D3-responsive and resistant melanoma cells. *Cancer Biol. Ther.* 2007; 6 (1): 48–55.
  38. Song E.J., Gordon-Thomson C., Cole L., Stern H., Halliday G.M., Damian D.L. Reeve V.E., Mason R.S.  $1\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D (3) reduces several types of UV-induced DNA damage and contributes to photoprotection. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012; 136: 131–138.
  39. Bahar-Shany K., Ravid A., Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNF alpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J. Cell Physiol.* 2010; 222: 729–737.
  40. Schwartz G.G., Eads D., Rao A., Cramer S.D., Willingham M.C., Chen T.C., Jamieson D.P., Wang L., Burnstein K.L., Holick M.F., Koumenis C. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 alphasynthase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis*. 2004; 25 (6): 1015–1026.
  41. Kawa S., Nikaido T., Aoki Y., Zhai Y., Kumagai T., Furihata K., Fujii S., Kiyosawa K. Vitamin D analogues up regulate p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer cell lines. *Brit. J. Cancer*. 1997; 76: 884–889.
  42. Schwartz G.G., Eads D., Naczki C., Northrup S., Chen T., Koumenis C. 19-nor-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) inhibits the proliferation of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol. Ther.* 2008; 7 (3): 430–436.
  43. Boscoe F.P., Schymura M.J. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993–2002. *BMC Cancer*. 2006; 6: 264.
  44. Kinoshita S., Wagatsuma Y., Okada M. Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. *Int. J. Health Geogr.* 2007; 6: 34.
  45. Zablotska L.B., Gong Z., Wang F., Holly E.A., Bracci P.M. Vitamin D, calcium, and retinol intake, and pancreatic cancer in a population based case control study in the San Francisco Bay area. *Cancer Causes Control*. 2011; 22 (1): 91–100.
  46. Skinner H.G., Michaud D.S., Giovannucci E. Willett W.C., Colditz G.A., Fuchs C.S. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15 (9): 1688–1695.
  47. Stolzenberg-Solomon R.Z., Vieth R., Azad A., Pietinen P, Taylor P.R., Virtamo J., Albanes D. A prospective nested case control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res.* 2006; 66 (20): 10213–10219.
  48. Stolzenberg-Solomon R.Z., Hayes R.B., Horst R.L., Anderson K.E., Hollis B.W., Silverman D.T. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial. *Cancer Res.* 2009; 69 (4): 1439–1447.
  49. Stolzenberg-Solomon R.Z., Jacobs E.J., Arslan A.A., Qi D., Patel A.V., Helzlsouer K.J., Weinstein S.J., McCullough M.L., Purdue M.P., Shu X.O., Snyder K., Virtamo J., Wilkins L.R., Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A., Zheng W., Albanes D., Cai Q., Harvey C., Hayes R., Clipp S., Horst R.L., Irish L., Koenig K., Le Marchand L., Kolonel L.N. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172 (1): 81–93.
  50. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int. J. Epidemiol.* 1980; 9: 65–71.
  51. Garland C.F., Comstock G.W., Garland F.C., Helsing K.J., Shaw E.K. Gorham E.D. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight year prospective study. *Lancet*. 1989; 2: 1176–1178.
  52. Freedman D.M., Looker A.C., Chang S.C., Graubard B.I. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1594–1602.
  53. Gandini S., Boniol M., Haukka J., Byrnes G., Cox B., Sneyd M.J., Mullie P., Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int. J. Cancer*. 2011; 128: 1414–1424.
  54. Atoum M.F., Tchoporyan M.N. Association between Circulating Vitamin D, the TaqI Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Colorectal Cancer Risk among Jordanians. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15: 7337–7341.
  55. Weinstein S.J., Yu K., Horst R.L., Ashby J., Virtamo J., Albanes D. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Risks of Colon and Rectal Cancer in Finnish Men. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173: 499–508.
  56. Chung M., Lee J., Terasawa T., Lau J., Trikalinos T.A. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 827–838.
  57. Evans S.R., Soldatenkov V., Shchepotin E.B., Bogrash E., Shchepotin I.B. Novel 19-nor-hexafluoride vitamin D3 analog (Ro 25-6760) inhibits human colon cancer in vitro via apoptosis. *Int. J. Oncol.* 1999; 14: 979–985.
  58. Shah S., Islam M.N., Dakshanamurthy S., Rizvi I., Rao M., Herrell R., Zinser G., Valrance M., Aranda A., Moras D., Norman A., Welsh J., Byers S.W. The molecular basis of vitamin D receptor and b-catenin cross regulation. *Molecular Cell*. 2006; 21: 799–809.
  59. Palmer H.G., Gonza'lez-Sancho J.M., Espada J., Berciano M.T., Puig I., Baulida J., Quintanilla M., Cano A., Garc'ia de Herberos A., Lafarga M., Mu'noz A. Vitamin D3 promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of b-catenin signaling. *J. Cell Biol.* 2001; 154: 369–387.

60. Kaler P., Augenlicht L., Klampfer L. Macrophage-derived IL-1 $\beta$  stimulates Wnt signaling and growth of colon cancer cells: a cross-talk interrupted by vitamin D3. *Oncogene*. 2009; 28: 3892–3902.
61. Diaz G.D., Paraskeva C., Thomas M.G., Binderup L., Hague A. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res*. 2000; 60: 2304–2312.
62. Barnes J.D., Arhel N.J., Lee S.S., Sharp A., Al-Okail M., Packham G., Hague A., Paraskeva C., Williams A.C. Nuclear BAG-1 expression inhibits apoptosis in colorectal adenoma derived epithelial cells. *Apoptosis*. 2005; 10: 301–311.
63. Padi S.K., Zhang Q., Rustom Y.M., Morrison C., Guo B. MicroRNA-627 Mediates the Epigenetic Mechanisms of Vitamin D to Suppress Proliferation of Human Colorectal Cancer Cells and Growth of Xenograft Tumors in Mice. *Gastroenterology*. 2013; 145 (2): 437–446.
64. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003; 326: 469.
65. Wactawski-Wende J., Kotchen J.M., Anderson G.L., Assaf A.R., Brunner R.L., O'Sullivan M.J., Margolis K.L. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354: 684–696.
66. Holt P.R., Bresalier R.S., Ma C.K., Liu K.F., Lipkin M., Byrd J.C., Yang K. Calcium plus vitamin D alters preneoplastic features of colorectal adenomas and rectal mucosa. *Cancer*. 2006; 106: 287–296.
67. Fedirko V., Bostick R.M., Flanders W.D., Long Q., Shaikat A., Rutherford R.E., Daniel C.R., Cohen V., Dash C. Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Cancer Prev. Res*. 2009; 2: 213–223.
68. Akhter J., Lu Y., Finlay I., Pourgholami M.H., Morris D.L. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues, EB1089 and CB1093, profoundly inhibit the in vitro proliferation of the human hepatoblastoma cell line HepG2. *ANZ J. Surg*. 2001; 71 (7): 414–417.
69. Ghous Z., Akhter J., Pourgholami M.H., Morris D.L. Inhibition of hepatocellular cancer by EB1089: in vitro and in vivo study. *Anticancer Res*. 2008; 28 (6A): 3757–3761.
70. Chiang K.C., Yeh C.N., Chen H.Y., Lee J.M., Juang H.H., Chen M.F., Takano M., Kittaka A., Chen T.C. 19-nor-2 $\alpha$ -(3-hydroxypropyl)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3(MART-10) is a potent cell growth regulator with enhanced chemotherapeutic potency in liver cancer cells. *Steroids*. 2011; 76 (13): 1513–1519.
71. Luo W., Chen Y., Liu M., Du K., Zheng G., Cai T., Zhang W., Zhao F., Yao T., Yang R., Chen J. EB1089 induces Skp2 dependent p27 accumulation, leading to cell growth inhibition and cell cycle G1 phase arrest in human hepatoma cells. *Cancer Invest*. 2009; 27 (1): 29–37.
72. Dalhoff K., Dancy J., Astrup L., Skovsgaard T., Hamberg K.J., Lofts F.J., Rosmorduc O., Erlinger S., Bach Hansen J., Steward W.P., Skov T., Burcharth F., Evans T.R. A Phase II study of the vitamin D analogue Seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Brit. J. Cancer*. 2003; 89 (2): 252–257.
73. Wang Q.M., Jones J.B., Studzinski G.P. Cyclin dependent kinase inhibitor p27 as a mediator of the G1–S phase block induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in HL60 cells. *Cancer Res*. 1996; 56: 264–267.
74. Elstner E., Linker-Israeli M., Umiel T. Le J., Grillier I., Said J., Shintaku I.P., Krajewski S., Reed J.C., Binderup L., Koeffler H.P. Combination of a potent 20-epi-vitamin D3 analogue (KH 1060) with 9-cisretinoic acid irreversibly inhibits clonal growth, decreases bcl-2 expression, and induces apoptosis in HL-60 leukemic cells. *Cancer Res*. 1996; 56: 3570–3576.
75. Kumagai T., Shih L.Y., Hughes S.V., Desmond J.C., O'Kelly J., Hewison M., Koeffler H.P. 19-nor-1,25 (OH) 2D2 (a Novel, Non-calcemic Vitamin D Analogue), Combined with Arsenic Trioxide, Has Potent Antitumor Activity against Myeloid Leukemia. *Cancer Res*. 2005; 65: 2488–2497.
76. Fujioka T., Suzuki Y., Okamoto T., Mastushita N., Hasegawa M., Omori S. Prevention of renal cell carcinoma by active vitamin D3. *World J. Surg*. 2000; 24: 1205–1210.
77. Lambert J.R., Eddy V.J., Young C.D., Persons K.S., Sarkar S., Kelly J.A., Genova E., Lucia M.S., Faller D.V., Ray R. A vitamin D receptor alkylating derivative of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits growth of human kidney cancer cells and suppresses tumor growth. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2010; 3, 1596–1607.
78. Jiang F., Bao J., Li P., Nicosia S.V., Bai W. Induction of ovarian cancer cell apoptosis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 through the down regulation of telomerase. *J. Biol. Chem*. 2004; 279 (51): 53213–53221.

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Кобякова Ольга Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии СибГМУ, ректор СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: + 7 (3822) 53-04-23, e-mail: olga\_kobyakova@rambler.ru

**Деев Иван Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, проректор по развитию – первый проректор СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: + 7 (3822) 53-04-23, e-mail: ivandeyev@yandex.ru

**Тюфиллин Денис Сергеевич**, студент VI курса лечебного факультета СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: + 7 (3822) 52-77-47, e-mail: dtufilin@gmail.com

**Куликов Евгений Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии СибГМУ, начальник научного управления СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: + 7 (3822) 52-77-47, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com