

Витамин D и рак поджелудочной железы: влияние на онкогенез, перспективы использования в диагностике и лечении

В. Е. Моисеенко¹, А. В. Павловский¹, С. А. Попов¹, А. Е. Ковенко¹, Л. А. Соловьева¹,
К. Н. Семенов², В. В. Шаройко², Д. А. Гранов¹

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

По данным Международного фонда изучения рака, злокачественные новообразования поджелудочной железы занимают четвертое место по причине смерти среди всех онкологических нозологий. За последние несколько лет отмечается тенденция в виде увеличения числа впервые выявленных случаев заболевания. Неутешительные данные статистики рака поджелудочной железы диктуют условия для более интенсивного изучения природы, поиску новых возможных методов раннего выявления и лечения рака поджелудочной железы. Одним из перспективных направлений является изучение влияния витамина D и его дериватов на канцерогенез и профилактику рака поджелудочной железы. Витамин D и его дериваты обладают способностью регулировать рост, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез клеток, таким образом, концентрация данного вещества в плазме крови у пациентов групп риска развития рака поджелудочной железы может быть использовано в комплексе мер по раннему выявлению этой патологии. Одной из морфологических особенностей рака поджелудочной железы, обуславливающей резистентность к химиотерапевтическим агентам, является наличие десмопластической стромы. Витамин D способен оказывать влияние на функционирование элементов десмопластической стромы рака поджелудочной железы, что может способствовать улучшенному воздействию цитотоксической химиотерапии и формированию иммуногенного ответа на лечение. Один из плеiotропных эффектов витамина D заключается в регулировании иммунной системы: он может играть роль в повышении чувствительности опухолей к другим иммунотерапевтическим средствам. Данные направления считаются перспективными в лечении рака поджелудочной железы. Цель данного литературного обзора – осветить влияние витамина D на канцерогенез, раннее выявление и лечение рака поджелудочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак поджелудочной железы, витамин D, канцерогенез, сигнальные пути витамина D.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D and pancreatic cancer: Impact on oncogenesis, prospects for use in diagnosis and treatment

V. E. Moiseenko¹, A. V. Pavlovsky¹, S. A. Popov¹, A. E. Kovenko¹, L. A. Solovyova¹,
K. N. Semenov², V. V. Sharoyko², D. A. Granov¹

¹Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

According to the International Foundation for Research on Cancer, malignant neoplasms of the pancreas are the fourth leading cause of death among all oncological nosologies. Over the past few years, there has been a trend in the form of an increase in the number of newly diagnosed cases of the disease. The disappointing data of pancreatic cancer statistics dictate the conditions for a more intensive study of nature, the search for new possible methods for the early detection and treatment of pancreatic cancer. One of the promising areas is to study the effect of vitamin D and its derivatives on carcinogenesis and prevention of pancreatic cancer. Vitamin D and its derivatives have the ability to regulate growth, differentiation, apoptosis and angiogenesis of cells, thus, the concentration of this substance in blood plasma in patients at risk of developing pancreatic cancer can be used in a set of measures for the early detection of this pathology. One of the morphological features of pancreatic cancer, which determines resistance to chemotherapeutic agents, is the presence of a desmoplastic stroma. Vitamin D is able to influence the functioning of the elements of the desmoplastic stroma of pancreatic cancer, which may contribute to an improved effect of cytotoxic chemotherapy and the formation of an immunogenic response to treatment. One of the pleiotropic effects of vitamin D is in the regulation of the immune system: it may play a role in increasing the sensitivity of tumors to other immunotherapies. These areas are considered promising in the treatment of pancreatic cancer. The purpose of this literature review is to highlight the effect of vitamin D on carcinogenesis, early detection and treatment of pancreatic cancer.

KEY WORDS: pancreatic cancer, vitamin D, carcinogenesis, vitamin D signaling pathways.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

По данным Международного фонда изучения рака, злокачественные новообразования поджелудочной железы (ЗНО ЖКТ) занимают лидирующие позиции по частоте поздней выявляемости и смертности среди остальных злокачественных новообразований и являются одной из са-

мых частых причин смертельных исходов от рака во всем мире [1]. Витамин D известен как важное составляющее рациона человека и является предшественником активного стероидного гормона, который регулирует широкий спектр физиологических процессов в организмах живых

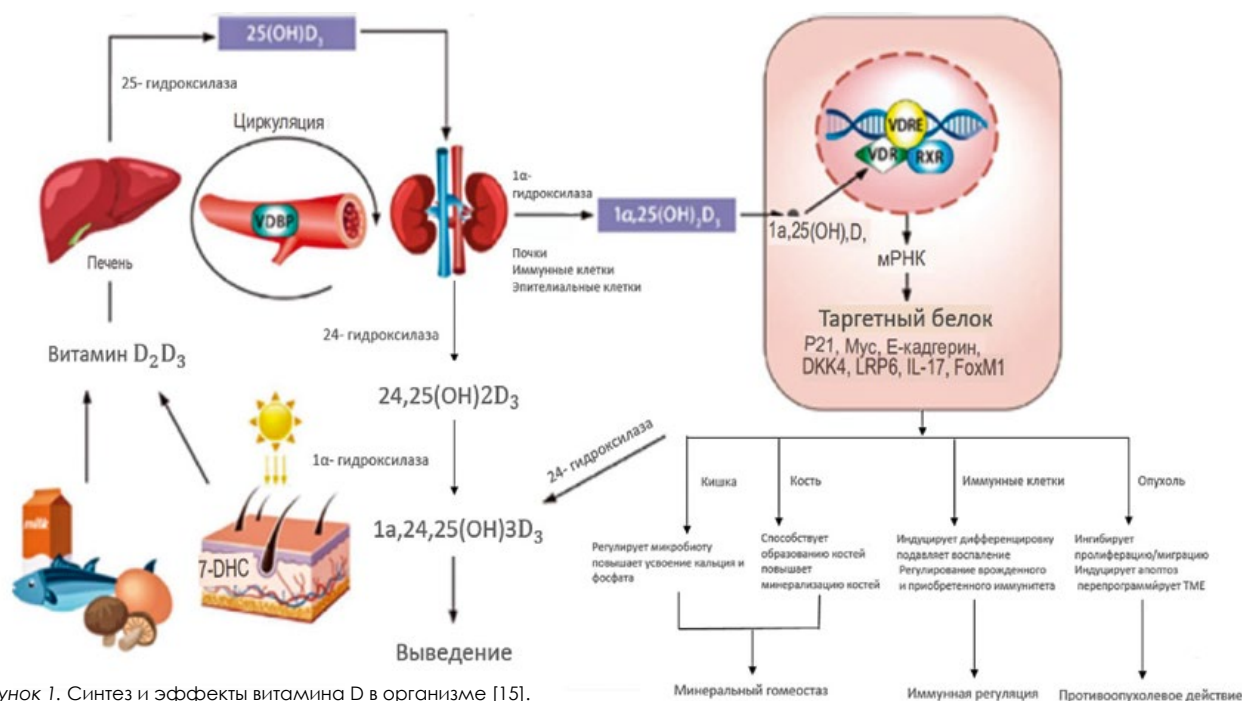


Рисунок 1. Синтез и эффекты витамина D в организме [15].

существ. В соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов в качестве показателя обеспеченности витамином D обычно используют уровень циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина, значения 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л) свидетельствуют о недостаточной обеспеченности организма этим витамином. При адекватной обеспеченности организма концентрация находится в диапазоне 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), при выраженном дефиците концентрация снижается до уровня менее 10 нмоль/мл [2]. Помимо роли данного вещества в метаболизме костной и соединительной ткани, исследования последних десятилетий показали, что активность витамина D может играть ключевую роль в патогенезе, раннем выявлении, профилактике рака [3]. Первое наблюдение связи между дефицитом инсоляции и риском возникновения онкологических заболеваний у населения северных районов в США была опубликована F. Apperly в 1941 году [4]. Позже были проведены крупные эпидемиологические исследования, в которых описана зависимость возникновения онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе поджелудочной железы, от недостатка инсоляции. В этих работах авторы предположили, что концентрации витамина D и его дериватов могут иметь связь с развитием ЗНО, в частности ЗНО поджелудочной железы [5, 6, 7]. Многочисленные когортные исследования подтвердили наличие корреляций между концентрацией дериватов витамина D в плазме крови и риском развития ЗНО поджелудочной железы [8, 9, 10, 11]. В исследованиях *in vitro* витамин D и его дериваты обладали антиангиогенетическим и цитостатическим эффектом [12, 13, 14]. Таким образом, на сегодняшний день в литературе существуют ряд концепций, в которых отмечается потенциальная возможность использования витамина D и его дериватов в диагностике и лечении ЗНО поджелудочной железы.

Целью данного обзора является проведение анализа литературных данных о функциях, особенностях и патогенетической связи витамина D и его дериватов с канцерогенезом и развитием РПЖ, что будет способствовать обоснованию проведению дальнейших клинических исследований свойств витамина D и его дериватов в выявлении и лечении ЗНО поджелудочной железы.

Синтез и обмен дериватов витамина D в организме

Витамин D существует в двух основных формах: витамин D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол). Основным источником витамина D являются продукты животного происхождения или пищевые добавки. Помимо пищи и добавок, витамин D также может синтезироваться в организме человека при воздействии ультрафиолетового спектра солнечного света. Этот процесс включает преобразование 7-дегидрохолестерина в коже под воздействием ультрафиолета [15]. Обе формы витамина D₂ и D₃ переносятся при помощи транспортных белков плазмы крови VDBP в печень, где под действием фермента 25-гидроксилазы они превращаются в активную форму – в 25(OH)D. Биологически активная форма витамина D – холекальциферол, или витамин D₃, 1,25(OH) синтезируется в почках 1α-гидроксилазой (CYP27B1) и метаболизируется ферментом 24-гидроксилазой (CYP24A1). Почечная экспрессия гена CYP27B1 регулируется и активируется паратиреоидным гормоном. После синтеза витамин D₃ попадает в плазму крови и реализует свое действие в толстой кишке, костях и почках, регулируя метаболизм кальция [16]. CYP27B1 и CYP24A1 обнаруживаются во многих тканях, включая кожу, толстую кишку, поджелудочную железу, печень. В литературе признается факт, что витамин D₃ является дериватом, отвечающим за клеточные антиканцерогенные свойства витамина D [14, 16]. (рис. 1). Таким образом, в отличие от всех других витаминов, витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как, во-первых,

Таблица 1
Гены, экспрессия которых зависит от витамина D [25, 26]

Биологические функции	Обозначение гена
Апоптоз и иммунный ответ	OSM, AXUD1, CD83, PHLPP, TNFAIP3, NFKBIA, ZNF287, PTRH2, XIAP, TNFAIP8L2, ZDHHC16, TIA1, NUDCD1, KLF11, RASA1, EGR1
Регуляция транскрипции	ORC2L, KLF10, TRIM27, EGR1, NFIL3, JUN, NR4A2, ZNF225, ZNF607, ZNF780B, ZNF616RASA1, ZNF397, ZNF284, ZFP62, HOMEZ, ZNF701, GTF2E1, ZNF232, ZNF473, TAF1A, ZNF587, MIZF, ZNF223, ZNF175, MED7, ZNF320, ZNF17, ZNF45, ZFP3, ZNF283, EGR1, MED17, ZNF235, NF780A, ZNF322A, KLF11, SUV420H1, ZNF852, HCFC2, NAPC3, TRIP11, JRKL, ZNF234, ZNF260, JUNB, KLF10, TRIM27
Метаболические процессы	TGDS, NAPEPLD, KIAA0859, ARSK, TMEM68INSIG2, GALK2, FPGT, HMGCL, HSD17B7P2, HSD17B7
Ответ на стресс и репарация ДНК	FANCF, MSH5, PXDNL, ATF4, STIP1, HSPA4, HSPH1, POLA2, SOS1
Процессинг РНК	CCDC76, MTO1, C1orf25, PUS3, RBM5, CSTF3, ZFP36, RNASEL, NUP107, ZCCHC8, POP1, INTS7, GEMIN6
Рост и дифференцировка клеток	PDE4DIP, TUBD1, KEAP1, BBS7, UTP3, C11orf73, MKKS, BPNT1, NOC3L
Эпигенетические изменения	HIST1H1E, H1FX, ALKBH1, UTP3, N6AMT1, METTL4
Клеточный цикл и репликация ДНК	FGF5, IRS2, MIS12, C10orf2, ORC2L, HELB, CUZD1, KIAA1009, POLA2, CETN3, CEP110, POLA2, PTP4A1
Сигнальная трансдукция	GRASP, GNRH1, TAS2R4, TAS2R3, CXCR7, RIC8B, SOS1, BBS10
Модификация белков	PIM3, PTP4A1, RNF139, PDP2, GGCX, PPID, TTC9C, SIK1, STK38
Другие биологические процессы	TGDS, NAPEPLD, KIAA0859, ARSK, TMEM68, INSIG2, GALK2, FPGT, HMGCL, HSD17B7P2, HSD17B7

биологически не активен; во-вторых, он не является кофактором ни одного из известных ферментов; в-третьих, может самостоятельно синтезироваться в организме человека, причем синтез его происходит из холестерина подобно всем стероидным гормонам; за счет двухэтапного метаболизма в организме он превращается в активную форму, при этом биологическое действие молекулы проявляется вдали от места своего непосредственного синтеза. Он оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися в клетках-мишенях. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как настоящий гормон, в связи с чем и получил название D-гормона – термин, который признают не все ученые. При этом, следуя исторической традиции, в научной и популярной литературе его продолжают называть витамином D [16].

Реализация эффектов витамина D в организме

Витамин D₃, являясь липофильной молекулой, попадает в клетку через мембранные белки. Реализация эффектов витамина D₃ осуществляется при связывании с так называемым рецептором витамина D (VDR) на ядре клетки. По данным А. W. Norman, с помощью рентгеноструктурного анализа было установлено, что 1,25(OH)₂D₃ имеет две изоформы. Данные формы 1,25(OH)₂D₃ комплементарны VDR. Считают, что VDR содержит два частично перекрывающихся участка для связывания каждого из лигандов: геномный карман (VDR-GP), который связывает 1,25(OH)₂D₃ в 6-s-транс-конформации, и альтернативный карман (VDR-AP), который связывает 1,25(OH)₂D₃ в 6-s-цис-конформации [17]. Предполагают, что 1,25(OH)₂D₃ в 6-s-транс-конформации запускает преимущественно медленный геномный ответ (или медленный, так как протекает от нескольких часов до нескольких суток), суть которого заключается в непосредственной регуляции экспрессии определенных генов, а 1,25(OH)₂D₃ в 6-s-цис-конформации запускает негеномный (быстрый, так как протекает от 1–2 до 45 минут) ответ, катализирующий

сигнальные каскады, также участвующие в модуляции экспрессии определенных генов и регуляции работы ионных каналов. Известно, что существует два типа рецепторов в клетке: цитоплазматические (VDR) и располагающиеся в инвагинациях плазматической мембраны (membrane associated, rapid response steroid-binding, MARRS). Характер ответа, геномный или негеномный, будет зависеть от того, с каким рецептором свяжется 1,25(OH)₂D₃ (рис. 1) [18–20]. После связывания цитоплазматического VDR с 1,25(OH)₂D₃ происходят конформационные изменения данного рецептора, что позволяет в дальнейшем присоединиться цитоплазматическим коактиваторам к новообразовавшемуся комплексу лиганд – рецептор для транспортировки его в ядро по микротрубочкам цитоскелета с помощью импорта А [21, 22]. В ядре комплекс димеризуется с рецептором ретиноевой кислоты (retinoid X receptor, RXR), после чего образовавшийся гетеродимер связывается с определенной последовательностью ДНК, распознающей витамин D (vitamin D response elements, VDRE) [23]. Активация/репрессия транскрипции начинается с привлечения молекул коактиваторов/репрессоров к лигандрецепторному.

На сегодняшний день в литературе описано более 10 тысяч локусов, тропных к VDR в геноме клетки животных [24]. После связывания запускается каскад реакций, приводящих к транскрипции и трансляции белков, таких как коактиваторы стероидных рецепторов, гистоновые ацетилтрансферазы и субъединица медиаторного комплекса. Эти молекулы активизируют клеточные события, включая онкогенез [25, 26].

Экспрессия VDR обнаружена на мембранах различных клеток, включая клетки иммунной системы. Связь концентрации 25(OH)D в плазме крови и активностью иммунных клеток породила большое количество гипотез о влиянии уровня 25(OH)D на развитие воспаления в организме [27, 28]. Ряд авторов считают, что влияние 25(OH)D на активность иммунных клеток опосредованно влияет на процессы канцерогенеза [29–31].

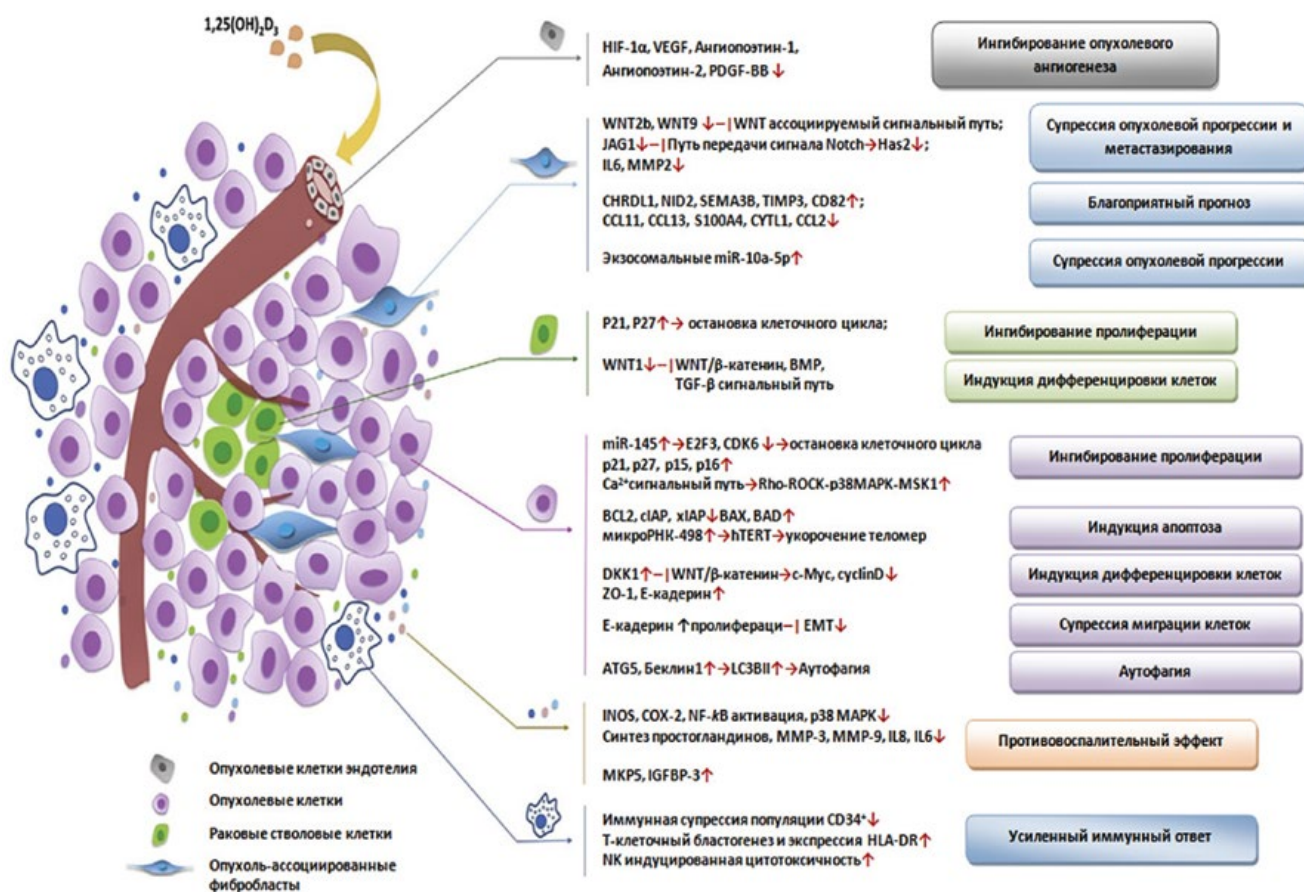


Рисунок 2. Противоопухолевые эффекты 1,25(OH)₂D в организме.

Витамин D и канцерогенез

Участие в процессах канцерогенеза 1,25(OH)₂D реализуются за счет VDR, активность которого опосредует экспрессию целевого гена или негеномных механизмов, связанных с различными сигнальными путями в опухолевых клетках или в опухолевых стволовых клетках. Доказанное антитуморогенное действие 1,25(OH)₂D включает индукцию остановки клеточного цикла и апоптоза, активацию процессов дифференцировки клеток, аутофагию трансформированных клеток, ингибирование метастазирования опухоли и неоангиогенез. На стадии активного изучения находится вопрос о влиянии 1,25(OH)₂D на звенья противоопухолевого иммунитета. Схематическое изображение противоопухолевых эффектов 1,25(OH)₂D в организме (*in vitro* и *in vivo*) представлено на рисунке 2.

Процесс ингибирования пролиферации клеток за счет остановки клеточного цикла играет немаловажную роль в процессах канцерогенеза [32]. Влияние 1,25(OH)₂D на клеточный цикл реализуется за счет от индукции генов *p53*, *p21* и *p27*. В исследовании A. Saramaki с соавт. (2006) и M. Liu с соавт. (1996) гены *p53*, *p21* и *p27* были идентифицированы как мишени для 1,25(OH)₂D, а их активация *in vitro* служила фактором остановки клеточного цикла в фазе G1 и, как следствие, ингибирования пролиферации опухолевых клеток [33]. Активация сигнальных путей JNK и ERK1 / 2MAPK, принимающих важное участие в процессах индукции клеточного цикла, посредством 1,25(OH)₂D [34]. Исследователями обнаруже-

но, что 1,25(OH)₂D может индуцировать экспрессию *p21* и клеточный цикл в фазе G1 *in vitro* в линии опухолевых клеток верхних отделов желудочно-кишечного тракта [35]. Также в работе авторы резюмировали, что активность *p27* повышается при увеличении концентрации 1,25(OH)₂D и экспрессии VDR в культуре клеток.

Витамин D и его дериваты способны влиять на апоптоз в культуре опухолевых клеток. 1,25(OH)₂D-опосредованный апоптоз клеток реализуется через каспазный митохондриально-зависимый путь, в результате которого происходит высвобождение и активация цитохрома c и белка семейства BCL-2, что приводит к подавлению семейства антиапоптотических белков (BCL-XL) и индукции апоптотического белка (такого как BAX, BAK, BAD) [36]. Кроме того, проведенные исследования показали, что 1,25(OH)₂D может вызывать апоптоз в некоторых линиях злокачественных клеток через подавление активности теломеразы и индукции обратной транскриптазы (hTERT). В эксперименте, проведенном F. Jiang с соавт., 6 дней использования 1,25(OH)₂D в культуре опухолевых клеток привело к значимому укорочению теломер и, как следствие, гибели злокачественных клеток [37]. В продолжении данного исследования другой группой авторов было отмечено, что подавление hTERT, опосредованное 1,25(OH)₂D, происходит при активном участии микроR-498, что доказывает влияние витамина D и его дериватов на функции микро-РНК в клетке [38]. В то же время 1,25(OH)₂D способен ускорять апоптоз, вызванный химиотерапевтическими препара-

Таблица 2
Сигнальные пути витамина D в канцерогенезе рака поджелудочной железы [53]

Название кодируемого белка	Символ	Локус	Аллель	Связь с развитием РПЖ
Витамин D – связывающий белок	GC	Инtron	C>G	Ассоциирован с развитием РПЖ
25-гидроксивитамин D24-гидроксилаза	CYP24A1	Инtron	C>T	Активность коррелирует с риском развития РПЖ
Рецептор витамина D	VDR	Экзон	M>R / M>T / M>K	T-аллель сопряжена с риском развития РПЖ и дифференцировкой опухоли
		Инtron	Не определена	G-аллель сопряжена с риском развития РПЖ и прогрессией опухоли
		Инtron	Не определена	G-аллель сопряжена с неблагоприятным прогнозом у пациентов с установленным диагнозом РПЖ

ми, тем самым усиливая противоопухолевую активность противоопухолевого лечения такими препаратами, как паклитаксел, гемцитабин при лечении РПЖ [39, 40]. В исследованиях *in vitro* установлено, что витамин D в сочетании с цисплатином индуцирует тотальный апоптоз в клеточной линии раков верхних отделов желудочно-кишечного тракта [41]. Данные работы освещают перспективу применения витамина D и его дериватов в комбинированном лечении ЗНО желудочно-кишечного тракта.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что индукция дифференцировки клеток играет одно из ключевых значений в канцерогенезе [42, 43]. Установлено, что 1,25(OH)D является активным дифференцирующим в линии клеток на примере мезенхимальных опухолей системы крови. Его активность способствует дифференцировке миелоидных лейкозных клеток в зрелые миелоидные клетки. В клинических исследованиях данный эффект 1,25(OH)D способствовал улучшению при лечении острых миелоидных состояниях и позволял контролировать заболевание [44, 45]. Кроме того, 1,25(OH)D в исследовании *in vitro* индуцировал дифференцировку в раковых клетках опухолей желудочно-кишечного тракта посредством репрессии передачи сигналов пути – WNT / β -катенин. Нарушение активации передачи сигналов WNT / β -катенин обычно связано с появлением недифференцированных и низкодифференцированных форм рака желудочно-кишечного тракта [46]. 1,25(OH)D-индуцированная транслокация VDR в злокачественно трансформированных клетках ингибирует передачу сигналов пути WNT / β -катенин за счет индукции белка E-кадгерина и ингибитора WNT DKK1, функционируя как многоуровневый супрессор пути передачи сигналов WNT / β -катенин [47]. Известно, E-кадгерин связан с эпителиальным фенотипом раковых клеток, а потеря E-кадгерина приводит к угнетению процессов дифференцировки клеток, а также индуцирует неоангиогенез, миграции и инвазию опухолей [48, 49].

Витамин D и рак поджелудочной железы

В эксперименте, проведенном G. G. Schwartz с соавт. (2004) на культуре клеток, было показано, что фермент, катализирующий превращение 25(OH)D в активную форму 1,25-дигидрокси витамин D, экспрессируется в клетках протоков поджелудочной железы как в нормальной ткани, так и в тканях аденокарциномы. Таким образом, авторы продемонстрировали, что метаболизм витамина D активно протекает и в патологических тканях,

что может говорить о возможной роли активных форм витамина D в процессах канцерогенеза при РПЖ [50]. В работе E. Albrechtsson с соавт. (2003) авторы при помощи метода полимеразных цепных реакций и иммуно-блоттинга установили, что экспрессия рецептора VDR в линии клеток аденокарциномы поджелудочной железы была значительно ниже, чем в линии нормальных ациноцитов. По мнению авторов, слабая экспрессия VDR способствует снижению противоопухолевого эффекта витамина D в виде снижения его антипролиферативной и иммуностимулирующей функций в тканях ЗНО поджелудочной железы [51]. Регуляторные функции витамина D и его дериватов на уровне генома находятся на стадии изучения. На сегодняшний день в литературе описано несколько сигнальных путей канцерогенеза РПЖ, на которые воздействуют витамин D и его производные (табл. 2).

Указанные сигнальные пути витамина D и веществ, участвующих в его метаболизме, опосредованы кодируемыми белками, которые принимают непосредственное участие в канцерогенезе РПЖ. Клетки РПЖ имеют ряд особенностей, которые обуславливают крайне агрессивное поведение опухоли и резистентность к противоопухолевому лечению. В первую очередь такой особенностью считают наличие десмопластической стромы. Десмопластическая строма морфологические представлена множественным количеством тяжей, состоящих из звездчатых клеток или опухоль-ассоциированных фибробластов (ОАФ), которые синтезируют большое количество волокон коллагена. На сегодняшний день десмопластическая строма расценивается как активная область опухоли, в которой происходит взаимодействие между клетками аденокарциномы и внеклеточным матриксом. Важнейшей особенностью десмопластической стромы опухолей поджелудочной железы является ее непроницаемость для противоопухолевых препаратов. Также десмопластическая стома служит мощным барьером, ограничивающим действие лучевой терапии [52].

В исследовании M. H. Sherman с соавт. отмечена избыточная экспрессия VDR в элементах десмопластической стромы опухолей поджелудочной железы, в частности на мембранах ОАФ. Использование 1,25(OH)D *in vitro* способствовало подавлению секреции факторов, поддерживающих синтез компонентов стромы, включая лиганд WNT (WNT2B), рецептора Notch (JAG1), цитокинов (IL-6) и факторов роста [53]. Также авторы другого исследования сообщили, что активация сиг-

нального пути витамина D ОАФ стромы опухолей поджелудочной железы подавляла передачу определенных экзосомальных компонентов, таких как miR-10a-5p, от ОАФ к клеткам опухоли и, таким образом, нарушала взаимодействие стромы и раковых клеток [54]. Кроме того, в исследовании G. Ferrer-Mayorga с соавт. сообщается, что 1,25(OH)D способен подавлять активность десмопластической стромы посредством ингибирования ОАФ независимо от экспрессии VDR на мембранах клеток опухолевого матрикса, также авторы сообщили, что высокая экспрессия VDR в ОАФ ассоциирована с более длительной общей выживаемостью у пациентов, получающих противоопухолевое лечение [55]. В работе S. Anbil с соавт. коллектив исследователей представил способ модуляции микросреды десмопластической стромы опухолей поджелудочной железы на животной модели при помощи использования фотодинамического воздействия и активации рецептора витамина VDR в ОАФ. Применяемый авторами метод увеличил внутриопухолевое накопление наностабилизированного иринотекана, что способствовало увеличению эффективности противоопухолевого эффекта препарата при снижении вводимой дозы препарата на 75 %. В своей работе авторы резюмировали, что активация VDR на ОАФ в строме опухолей является перспективным направлением научного поиска и может быть использована для повышения эффективности противоопухолевого лечения [56].

Учитывая литературные данные о немаловажной роли дефицита витамина D в патогенезе неоплазий поджелудочной железы, в научном сообществе возник интерес к использованию уровня активных дериватов витамина D в плазме крови как фактора риска развития ЗНО поджелудочной железы. Исследования, направленные на поиск взаимосвязи между концентрацией в плазме крови 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и вероятностью развития рака поджелудочной железы выявили значимую корреляцию между низким уровнем 25(OH)D и риском возникновения этих заболеваний [9, 10]. Первое наблюдение связи между дефицитом витамина D и риском возникновения онкологических заболеваний у населения северных районов в США было опубликовано F. Apperly в 1941 году [4]. В современных крупных наблюдениях изучена роль инсоляции и витамина D в развитии риска заболеваемости раком в зависимости от географических условий. В работе F. Bray с соавт. (2007) авторы оценивали связь между степенью инсоляции, зависящей от географических особенностей проживания людей, приема витамина D и концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с риском развития злокачественных новообразований, в том числе РПЖ. В результате исследования авторы пришли к выводу, что заболеваемость РПЖ в экваториальных областях Земли в 3–4 раза ниже, чем в северных регионах планеты. Такую значительную разницу в цифрах заболеваемости авторы объяснили воздействием ультрафиолетового спектра солнечного излучения, которое вызывает синтез витамина D у человека [57]. Эти

результаты подтвердил в своей работе S.B Mohr с соавт. (2010). По данным автора, заболеваемость РПЖ в странах с низким уровнем УФ-излучения выше в 1,5–2,0 раза, чем в южных регионах [58]. Группа авторов под руководством S. Kinoshita, проводя в 2007 году анализ связи между климатическими условиями и заболеваемостью РПЖ, пришла к заключению, что низкий уровень инсоляции и пониженные температуры ассоциированы с повышенным риском заболеваемости РПЖ на территории Японии [59]. В исследовании «случай – контроль», проведенном B. Wolpin с соавт., и включавшем 1618 пациентов, подтверждено, что более высокий уровень циркуляции 25(OH)D связан с более низким риском развития РПЖ [60]. Метаанализ, включавший 25 коррелятивных исследований с участием в общей сложности 1 214 995 пациентов, обнаружил, что прием витаминов, особенно витамина D и витамина B₁₂, снижает риск развития РПЖ [61]. Однако метаанализ, проведенный X. Zhang с соавт., не выявил достоверной связи между потреблением витамина D и уровнем 25(OH)D в плазме и риском РПЖ [62]. При анализе информации, полученной при проведении девяти исследований Международного консорциума «случай – контроль» рака поджелудочной железы (PanC4), установлено, что увеличенное потребление витамина D коррелирует с риском развития РПЖ [63]. Полученные противоречивые результаты подчеркивают необходимость дальнейшего рандомизированного клинического исследования приема добавок витамина D. Анализы диагностической значимости уровня 25(OH)D при раннем выявлении ЗНО поджелудочной железы имели противоречивые результаты [10, 11]. В работе Wolpin с соавт. (2012), целью которой было определение связи между концентрацией в плазме крови 25(OH)D и риском развития ЗНО поджелудочной железы, в результате проведенного исследования «случай – контроль», на основании 1167 контрольных случаев в модели логистической регрессии уровень 25(OH)D в плазме был прямо пропорционален вероятности возникновения ЗНО поджелудочной железы. У пациентов при уровне 25(OH)D ниже 50 нмоль/л риск развития ЗНО поджелудочной железы возрастал, а у лиц с уровнем 25(OH)D ≥ 100 нмоль/л повышенного риска развития ЗНО поджелудочной железы не отмечали ($p = 0,03$) [10]. В исследовании Stolzenberg-Solomon с соавт. обнаружили, что высокая концентрация 25(OH)D (≥ 100 нмоль/л) была связана со статистически значимым увеличением риском возникновения ЗНО поджелудочной железы. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что следует пересмотреть рекомендации по нормам концентрации витамина D у лиц групп риска развития ЗНО поджелудочной железы [11]. Исследования, проведенные Tran с соавт. (2013), выявили зависимость между ультрафиолетовым излучением, основным источником витамина D, и риском развития ЗНО поджелудочной железы. Авторы сделали вывод о том, что люди, получающие инсоляцию по несколько часов в день, имеют на 30–40% ниже риск ЗНО поджелудочной железы (95% ДИ: 0,37–0,75) [8]. Перспективным представляется из-

учение вопроса о связи между ожирением, сахарным диабетом и витамином D с развитием ЗНО поджелудочной железы. Витамин D участвует в регуляции синтеза, связывания и активации инсулина. Таким образом, недостаток активных форм витамина D способствует снижению чувствительности рецепторов к инсулину на поверхности клеток-мишеней, что приводит к развитию ожирения и сахарного диабета, которые в последнее время признаются факторами риска развития ЗНО поджелудочной железы [64, 65]. В исследовании Larre с соавт. (2007), включавшем 1179 пациенток в постменопаузальном возрасте, на основании множественных логистических моделей регрессии установлено, что низкие значения активных форм витамина D в плазме крови испытуемых коррелировали с риском развития сахарного диабета и ЗНО поджелудочной железы [66].

Перспективы использования витамина D в лечении РПЖ

Клинические исследования применения кальцитриола в дополнении к схемам химиотерапии выявили дополнительную пользу данного препарата. В исследовании C. D. Blanke с соавт. (2008) при добавлении кальцитриола к доцетакселу у пациентов с местнораспространенной и метастатической формами ЗНО поджелудочной железы у 3 из 25 пациентов удалось достичь частичного ответа, а у 7 больных – стабилизации заболевания. Среднее время до прогрессирования заболевания составило 15 недель, а медиана общей выживаемости – 24 недели. Наблюдаемых нежелательных явлений применения кальцитриола не было. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод о том, что применение высоких доз кальцитриола с доцетакселом может увеличивать активность химиотерапии при лечении ЗНО поджелудочной железы [67]. Исследование Light с соавт. (1997), также подтвердило эффект потенцирования химиотерапии препаратом цисплатин при применении витамина D *in vitro* [67]. В крупном метаанализе, проведенном Zhang с соавт. (2017), авторы пришли к выводу о том, что уровень 25(ОН)D в плазме крови связан со смертностью от ЗНО поджелудочной железы без значительной гетерогенности (OR = 0,81; 95 % ДИ: 0,68–0,96). Однако высокий уровень 25(ОН)D в плазме не влияет на риск смертности от ЗНО поджелудочной железы (OR = 1,02; 95 % ДИ: 0,66–1,57). Кроме того, потребление пищевых добавок витамина D не было связано с риском развития ЗНО поджелудочной железы (OR = 1,11; 95 % ДИ: 0,67–1,86). Кроме того, авторы предположили, что контроль уровня 25(ОН)D в плазме крови может быть рекомендован для выявления ЗНО поджелудочной железы [68]. В большинстве проведенных исследований добавление витамина D к схемам противоопухолевого лечения требует постоянного контроля концентрации витамина D в крови пациентов во избежание наступления побочных эффектов от передозировки витамина D [68–72]. Основываясь на данных литературы, можно сделать заключение, что витамин D и его дериваты обладают выраженными противоопухолевыми эффектами, которые могут быть успешно применены в клинической

практике. Проведенное Juiz с соавт. исследование показало, что дериваты витамина D ингибируют пролиферацию ОАФ и снижают секрецию протуморогенных факторов (PGE2), фактора ингибирования лейкемии (LIF) и IL-6 в десмопластической строме опухолей поджелудочной железы [73]. Данная работа проведена на основании более раннего исследования, показавшего, что LIF, который секретируется клетками десмопластической стромы опухолей поджелудочной железы, способствует прогрессированию заболевания и может выступать потенциальной терапевтической мишенью у пациентов с ЗНО поджелудочной железы [74]. Индуцируемый витамином D пептида кателицидин и продукт его метаболизма (LL-37) связан с ростом и активностью раковых стволовых клеток при ЗНО поджелудочной железы [75]. Производное витамина D и его дериватов – препарат парикальцитол активно влияет на иммунную систему у пациентов с ЗНО поджелудочной железы. Пилотное исследование неoadъювантного применения парикальцитола у пациентов с операбельными ЗНО поджелудочной железы показало увеличение миграцию в 10–100 раз Т-клеток в опухоли через 28 дней от начала лечения [76]. Кроме того, в ряде обзоров предлагается использование дериватов витамина D для ингибирования иммуносупрессивной активности стромальных клеток опухоли, что способно улучшить лечение при помощи ингибиторов контрольных точек [77, 78].

Выводы

Исследования, касающиеся роли витамина D и ЗНО поджелудочной железы имеют научный потенциал. Изучение роли витамина D в канцерогенезе ЗНО поджелудочной железы создает теоретическую базу и, следовательно, предпосылки к разработке специализированных программ раннего выявления ЗНО поджелудочной железы у пациентов групп риска на ранних этапах. Применение витамина D в качестве дополнения к противоопухолевому лечению остается предметом научных дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures: Special section – Pancreatic cancer. Atlanta, GA 2013. www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html.
2. Bikle D.D. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci.* 2016; 1376 (1): 29–52.
3. Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular Disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (6 Suppl): 1678S–88S.
4. Appertly F.L. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191–195.
5. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980; 9 (3): 227–31.
6. Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B., Hollis B.W., Fuchs C.S., Stampfer M.J., Willett W.C. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (7): 451–9.
7. Eady D.J., Farr C.J., Hennessy B.T. New Roles for Vitamin D Superagonists: From COVID to Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 644298.
8. Tran B., Whiteman D.C., Webb P.M., Fritsch L., Fawcett J., Risch H.A., Lucas R., Pandeya N., Schulte A., Neale R.E. Queensland Pancreatic Cancer Study Group. Association between ultraviolet radiation, skin sun sensitivity and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37 (6): 886–92.
9. Melek K.E., Hasan M., Seyda G., Mukremi U., Fatma Y.M., Hasan S. More sunlight exposure may improve the overall survival in patients with pancreas cancer. *Journal of Oncological Sciences.* 2016; 2 (2–3): 73–76.
10. Wolpin B.M., Ng K., Bao Y., Kraft P., Stampfer M.J., Michaud D.S., Ma J., Buring J.E., Sesso H.D., Lee I.M., Rifai N., Cochrane B.B., Wactawski-Wende J., Chlebowski R.T., Willett W.C., Manson J.E., Giovannucci E.L., Fuchs C.S. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (1): 82–91.
11. 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.
12. Fleet J.C., DeSmet M., Johnson R., Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem J*. 2012; 441 (1): 61–76.
13. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92 (1): 4–8.
14. Picotto G., Liaudat A.C., Bohl L., Tolosa De Talamoni N. Molecular aspects of vitamin D anticancer activity. *Cancer Invest*. 2012; 30 (8): 604–14.
15. Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Лукоянова О.А., Семенова Н.Н., Скворцова В.А., Яцык Г.В., Яцык С.П. Роль питания в обеспечении витамином D. *Практическая медицина*. 2017; 5 (106): 15–18.
16. Borovik T.E., Bushueva T.V., Zvonkova N.G., Lukoyanova O.L., Semenova N.N., Skvortsova V.A., Yatsyk G.V., Yatsyk S.P. The role of nutrition in providing vitamin D. *Practical Medicine*. 2017; 5 (106): 15–18.
17. Llor X., Jacoby R.F., Teng B.B., Davidson N.O., Strin M.D., Brasitus T.A. K-ras mutations in 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. *Cancer Res*. 1991 Aug; 51 (16): 4305–9.
18. Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006; 147 (12): 5542–8.
19. Mizwicki M.T., Norman A.W. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009; 2 (75): re4.
20. Richard C.L., Farach-Carson M., Rohe B., Nemere L., Meckling K. Involvement of 1,25D3-MARRS (membrane associated, rapid response steroid-binding), a novel vitamin D receptor, in growth inhibition of breast cancer cells. *Exp Cell Res*. 2010; 316 (5):695–703.
21. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Eften E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008; 29 (6): 726–76.
22. Racza A., Barsony J. Hormone-dependent translocation of vitamin D receptors is linked to transactivation. *J Biol Chem*. 1999; 274 (27): 19352–60.
23. Spina C.S., Tangpricha V., Uskokovic M., Adorin L., Maehr H., Holick M.F. Vitamin D and cancer. *Anticancer Res*. 2006; 26 (4A): 2515–24.
24. Haussler M.R., Haussler C.A., Barlik L., Whitfield G.K., Hsieh J.C., Slater S., Jurutka P.W. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in Disease prevention. *Nutr Rev*. 2008; 66 (10(2)): 98–112.
25. Carlberg C., Munoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020; 1044–579X(20)30114–0.
26. Deeb K.K., Trump D.L., Johnson C.S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7 (9): 684–700.
27. Slatopolsky E., Dusso A., Brown A. New analogs of vitamin D3. *Kidney Int Suppl*. 1999; 73: 46–51.
28. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2097.
29. Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and inflammatory Diseases. *J Inflamm Res*. 2014; 7: 69–87.
30. Calmarza P., Sanz Paris A., Prieto Lopez C., Llorente Barrio M., Boj Carceller D. Vitamin D levels in patients with recent cancer Diagnosis. *Nutr Hosp*. 2018; 35 (4): 903–908.
31. Seyedalipour F., Mansouri A., Vaezi M., Gholami K., Heidari K., Hadjibabae M., Ghamvazadeh A. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients and Its Adverse Outcome. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017; 11 (3): 209–216.
32. Holick M.F. The vitamin D Deficiency pandemic: Approaches for Diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 153–165.
33. Wu G., Fan R.S., Li W., Ko T.C., Brattain M.G. Modulation of cell cycle control by vitamin D3 and its analogue, EB 1089, in human breast cancer cells. *Oncogene*. 1997; 15 (13): 1555–63.
34. Saramaki A., Banwell C.M., Campbell M.J., Carlberg C. Regulation of the human p21(waf1/cip1) gene promoter via multiple binding sites for p53 and the vitamin D3 receptor. *Nucleic Acids Res*. 2006; 34 (2): 543–54.
35. Liu M., Lee M.H., Cohen M., Bommakanti M., Freedman L.P. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced Differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev*. 1996; 10 (2): 142–53.
36. Li M., Li L., Zhang L., Hu W., Shen J., Xiao Z., Wu X., Chan F.L., Cho C.H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses gastric cancer cell growth through VDR- and mutant p53-mediated induction of p21. *Life Sci*. 2017; 179: 88–97.
37. 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 EB 1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res*. 2000; 60 (8): 2304–12.
38. 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): 53213–21.
39. Kasiapaa R., Shen Z., Tse A.K., Jinwal U., Tang J., Lungchukiet P., Sun Y., Kruk P., Nicosia S.V., Zhang X., Bai W. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses telomerase expression and human cancer growth through microRNA-498. *J Biol Chem*. 2012; 287 (49): 41297–309.
40. Herishberg P.A., Yu W.D., Modzelewski R.A., Rueger R.M., Johnson C.S., Trump D.L. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) enhances paclitaxel antitumor activity in vitro and in vivo and accelerates paclitaxel-induced apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2001; 7 (4): 1043–51.
41. Yu W.D., Ma Y., Flynn G. Calcitriol enhances gemcitabine anti-tumor activity in vitro and in vivo by promoting apoptosis in a human pancreatic carcinoma model system. *Cell Cycle*. 2010; 9 (15): 3022–3029.
42. Bao A., Li Y., Tong Y., Zheng H., Wu W., Wei C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and cisplatin synergistically induce apoptosis and cell cycle arrest in gastric cancer cells. *Int J Mol Med*. 2014; 33: 1177–1184.
43. Enane F.O., Saunthararajah Y., Korc M. Differentiation therapy and the mechanisms that terminate cancer cell proliferation without harming normal cells. *Cell Death Dis*. 2018; 9 (9): 912.
44. Jogi A., Vaapil M., Johansson M., Pahlman S. Cancer cell Differentiation heterogeneity and aggressive behavior in solid tumors. *Ups J Med Sci*. 2012; 117 (2): 217–24.
45. Nowak D., Stewart D., Koeffler H.P. Differentiation therapy of leukemia: 3 Decades of Development. *Blood*. 2009; 113 (16): 3655–65.
46. Miyaura C., Abe E., Kuribayashi T., Tanaka H., Konno K., Nishii Y., Suda T. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 induces Differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981; 102 (3): 937–43.
47. Hlubek F., Brabletz T., Budczies J., Pfeiffer S., Jung A., Kirchner T. Heterogeneous expression of Wnt/beta-catenin target genes within colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2007; 121 (9): 1941–88.
48. Pendas-Franco N., Garcia J.M., Peña C., Valle N., Palmer H.G., Heinaniemi M., Carlberg C., Jimenez B., Bonilla F., Munoz A., Gonzalez-Sancho J.M. DICKKOPF-4 is induced by TCF/beta-catenin and upregulated in human colon cancer, promotes tumour cell invasion and angiogenesis and is repressed by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Oncogene*. 2008; 27 (32): 4467–77.
49. Pendas-Franco N., Aguilera O., Pereira F., Gonzalez-Sancho J.M., Munoz A. Vitamin D and Wnt/beta-catenin pathway in colon cancer: role and regulation of DICKKOPF genes. *Anticancer Res*. 2008; 28 (5A): 2613–23.
50. Palmer H.G., Gonzalez-Sancho J.M., Espada J., Berciano M.T., Puig I., Baulida J., Quintanilla M., Cano A., De Herreros A.G., Lafarga M., Munoz A. Vitamin D(3) promotes the Differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol*. 2001; 154 (2): 369–87.
51. 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 alpha-hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis*. 2004; 25 (6): 1015–26.
52. Albrechtsson E., Jonsson T., Moller S., Hoglund M., Ohlsson B., Axelsson J. Vitamin D receptor is expressed in pancreatic cancer cells and a vitamin D3 analogue Decreases cell number. *Pancreatology*. 2003; 3 (1): 41–6.
53. Bulle A., Lim K.H. Beyond just a tight fortress: contribution of stroma to epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 2020; 5: 249.
54. Sherman M.H., Yu R.T., Engle D.D. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreaticitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell*. 2014; 159 (1): 80–93.
55. Kong F., Li L., Wang G., Deng X., Li Z., Kong X. VDR signaling inhibits cancer-associated-fibroblasts' release of exosomal miR-10a-5p and limits their supportive effects on pancreatic cancer cells. *Gut*. 2019; 68 (5): 950–951.
56. Ferrer-Mayorga G., Gomez-Lopez G., Barbachano A., Fernandez-Barral A., Pena C., Pisano D.G., Cantero R., Rojo F., Munoz A., Lariba M.J. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer. *Gut*. 2017; 66 (8): 1449–1462.
57. Bray F., Colombet M., Mery L., Pineros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications. 2007; 9.
58. Mohr S.B., Garland C.F., Gorham E.D., Grant W.B., Garland F.C. Ultraviolet B irradiance and vitamin D status are inversely associated with incidence rates of pancreatic cancer worldwide. *Pancreas*. 2010; 39 (5): 669–74.
59. Kinoshita S., Wagatsuma Y., Okada M. Geographical Distribution for malignant neoplasms of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. *Int J Health Geogr*. 2007; 6: 34.
60. Wolpin B.M., Ng K., Bao Y. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21 (1): 82–91.
61. Liu Y., Wang X., Sun X., Lu S., Liu S. Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (13): e0114.
62. Zhang X., Huang X.Z., Chen W.J. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (38): 64395–64406.
63. Waterhouse M., Risch H.A., Bosetti C., Anderson K.E., Petersen G.M., Bamlet W.R., Cotterchio M., Cleary S.P., Ibiebele T.I., La Vecchia C., Skinner H.G., Strayer L., Bracci P.M., Maisonneuve P., Bueno-de-Mesquita H.B., Zaton Ski W., Lu L., Yu H., Janik-Konieczk K., Polese J., Serrano D., Neale R.E. Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2015; 26 (8): 1776–83.
64. Maestro B., Davila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 84 (2–3): 223–30.
65. Stolzenberg-Solomon R.Z., Graubard B.I., Chari S. Insulin, Glucose, Insulin Resistance, and Pancreatic Cancer in Male Smokers. *JAMA*. 2005; 294 (22): 2872–2878.
66. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (6): 1586–91.
67. Blanke C.D., Beer T.M., Todd K., Mori M., Stone M., Lopez C. Phase II study of calcitriol-enhanced Docetaxel in patients with previously untreated metastatic or locally advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs*. 2009; 27 (4): 374–8.
68. Light B.W., Yu W.D., McElwain M.C., Russell D.M., Trump D.L., Johnson C.S. Potentiation of cisplatin antitumor activity using a vitamin D analogue in a murine squamous cell carcinoma model system. *Cancer Res*. 1997; 57 (17): 3759–64.
69. Zhang X., Huang X.Z., Chen W.J., Wu J., Chen Y., Wu C.C., Wang Z.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jun 29; 8 (38): 64395–64406.
70. Melamed M.L., Manson J.E. Vitamin D and cardiovascular Disease and cancer: not too much and not too little? The need for clinical trials. *Women's Health (Lond)*. 2011; 7 (4): 419–424.
71. Vashi P.G., Trukova K., Lammersfeld C.A., Braun D.P., Gupta D. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. *Nutr J*. 2010; 9: 60.
72. Tuohimaa P., Lou Y.R. Optimal serum calcitriol concentration for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2012; 32 (1): 373–81.
73. Chiang K., Chen T. Vitamin D for the prevention and treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (27): 3349–3354.
74. Juiz N., Elkaoutari A., Bigonnet M., Gayet O., Roques J., Nicolle R. Basal-like and classical cells coexist in pancreatic cancer revealed by single-cell analysis on biopsy-derived pancreatic cancer organoids from the classical subtype. *FASEB J*. 2020; 34: 12214–28.

74. Shi Y., Gao W., Lytle N.K., Huang P., Yuan X., Dann A. Targeting UF-mediated paracrine interaction for pancreatic cancer therapy and monitoring. *Nature*. 2019; 569: 131–5.
75. Sainz B. Jr., Alcalá S., García E., Sanchez-Ripoll Y., Azevedo M., Cioffi M. Microenvironmental hCAP-18/LL-37 promotes pancreatic Ductal adenocarcinoma by activating its cancer stem cell compartment. *Gut*. 2015; 64: 1921–35.
76. Bigelsen S. Evidence-based complementary treatment of pancreatic cancer: a review of adjunct therapies including paricalcitol, hydroxychloroquine, intravenous vitamin C, statins, metformin, curcumin, and aspirin. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 2003–18.
77. Tan E., El-Rayes B. Pancreatic cancer and immunotherapy: resistance mechanisms and proposed solutions. *J Gastrointest Cancer*. 2019; 50: 1–8.
78. Andricovich J., Perkail S., Kai Y., Casanta N., Peng W., Tzatsos A. Loss of KDM6A activates super-enhancers to induce gender-specific squamous-like pancreatic cancer and confers sensitivity to BET inhibitors. *Cancer Cell*. 2018; 33: 512–26.

Статья поступила: 15.09.21
Получена после рецензирования: 30.01.22
Принята в печать: 12.02.22

Сведения об авторах

Моисеенко Владислав Евгеньевич, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

Павловский Александр Васильевич, д.м.н., г.н.с.¹. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

Гранов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель¹. E-mail: D.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452

Попов Сергей Александрович, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0004-5158-8895

Соловьева Людмила Александровна, клинический ординатор кафедры радиологии, хирургии и онкологии¹. ORCID: 0000-0002-7435-8326

Ковенко Альбина Евгеньевна, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии¹

Семенов Константин Николаевич, д.х.н., проф., зав. кафедрой общей и биоорганической химии². E-mail: knsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2239-2044

Шаройко Владимир Владимирович, д.б.н., проф., проф. кафедры общей и биоорганической химии². E-mail: knsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3717-0471

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соловьева Людмила Александровна.
E-mail: solovyova.lyudmila@gmail.com

About authors

Moiseenko Vladislav E., PhD Med, surgeon, oncologist of Dept of Surgery No. 2¹. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

Pavlovsky Alexander V., DM Sci (habil.), chief researcher¹. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

Granov Dmitry A., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, scientific adviser¹. E-mail: D.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452

Popov Sergey A., PhD Med, surgeon, oncologist of Dept of Surgery No. 2¹. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0004-5158-8895

Solovyova Lyudmila A., resident of Dept of Radiology, Surgery and Oncology¹. ORCID: 0000-0002-7435-8326

Kovenko Albina E., post-graduate student of Dept of Radiology, Surgery and Oncology¹

Semenov Konstantin N., Doctor of Chem Sci (habil.), professor, head of Dept of General and Bioorganic Chemistry². E-mail: knsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2239-2044

Sharoiko Vladimir V., Doctor of Bio Sci (habil.), professor, professor at Dept of General and Bioorganic Chemistry². E-mail: knsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3717-0471

¹Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russia
²First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Solovyova Lyudmila A. E-mail: solovyova.lyudmila@gmail.com

Для цитирования: Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Попов С.А., Ковенко А.Е., Соловьева Л.А., Семенов К.Н., Шаройко В.В., Гранов Д.А. Витамин D и рак поджелудочной железы: влияние на онкогенез, перспективы использования в диагностике и лечении. *Медицинский алфавит*. 2022; (5): 29–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-29-37>.

For citation: Moiseenko V. E., Pavlovsky A. V., Popov S. A., Kovenko A. E., Solovyova L. A., Semenov K. N., Sharoiko V. V., Granov D. A. Vitamin D and pancreatic cancer: impact on oncogenesis, prospects for use in diagnosis and treatment. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 29–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-29-37>



DOI: 10.33667/2078-5631-2022-5-37-41

Применение радия-223 в реальной клинической практике

А. В. Фатеева¹, П. В. Статинов¹, И. И. Кудрявцева¹, Е. В. Евтушенко¹, Р. А. Зук²

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

В 2016 году в России зарегистрирован первый радиофармацевтический препарат для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, радий-223, под торговым названием «Ксофиг». Препарат доказал эффективность не только в снижении болевого синдрома у пациентов с костными метастазами, но и в достоверном удлинении общей выживаемости, что сделало его привлекательной опцией лечения для определенной категории пациентов. В статье представлены первые результаты применения Ксофига в Приморском краевом онкологическом диспансере.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, радионуклидная терапия, радия хлорид, радий-223, метастатический кастрационно-резистентный рак, предстательная железа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Radium-223 in real clinical practice

A. V. Fateeva¹, P. V. Statinov¹, I. I. Kudryavtseva¹, E. V. Evtushenko¹, R. A. Zukov²

¹Primorsky Cancer Centre, Vladivostok, Russia

²Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary n.a. A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia