

© О.А. Громова, И.Ю. Торшин, М.В. Филимонова, М.А. Сорокина, 2018

РОЛЬ ВИТАМИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

О.А. ГРОМОВА^{1,2}, И.Ю. ТОРШИН^{1,5}, М.В. ФИЛИМОНОВА⁴, М.А. СОРОКИНА³

¹ Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук (ИСИТМ ФИЦ ИУ РАН), г. Москва

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России), г. Иваново

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.И. Ломоносова» (МГУ), г. Москва

⁴ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), г. Обнинск

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России), г. Архангельск

Представлены результаты систематического анализа доказательных исследований класса А (метаанализы и крупномасштабные эпидемиологические исследования), в которых были изучены эффекты витаминов у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Результаты свидетельствуют о статистически значимом снижении смертности, тяжести ряда опухолевых заболеваний, побочных эффектов химиотерапии в случаях более высокой обеспеченности витаминами. В целом компенсация недостаточности витаминов – результативная и весьма безопасная процедура повышения эффективности лечения пациентов в онкологическом стационаре.

Ключевые слова: витамины, опухолевые заболевания, доказательная медицина.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Сорокина М.А. Роль витаминов в профилактике рака и их влияние на эффективность противоопухолевой терапии: систематический анализ доказательных исследований. Терапия. 2018;2(20):xx-xx

THE ROLE OF VITAMINS IN CANCER PREVENTION AND THEIR INFLUENCE AT ANTI CANCER TREATMENT EFFICACY: SYSTEMATIC ANALYSIS OF EVIDENTARY RESEARCH WORKS

O.A. GROMOVA^{1,2}, I.JU. TORSHIN^{1,5}, M.V. FILIMONOVA⁴, M.A. SOROKINA³

¹ Federal research center «Informatics and management» of RAS, Moscow

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Lomonosov Moscow State University, Moscow

⁴ A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk

The results of systematic analysis of class «A» evidentiary research works (meta-analyses and large-scale epidemiological research works), where the effects of vitamins in tumorous patients were studied, are introduced. They show statistically important decrease of mortality, the severity of some tumorous diseases, side effects of chemotherapy in case of higher vitamin supply to the organism. Compensation of vitamin insufficiency in the whole is a productive and safe enough procedure of increasing the efficacy of patients' treatment in oncologic hospital.

Key words: vitamins, tumours, evidentiary medicine.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Ju., Filimonova M.V., Sorokina M.A. The role of vitamins in cancer prevention and their influence at anticancer treatment efficacy: systematic analysis of evidentiary research works. Therapy. 2018;2(20):xx-xx

ВВЕДЕНИЕ

Обострение хронических заболеваний, требующее стационарного лечения, как правило, сопровождается наличием тяжелого полигиповитаминоза. В предыдущей работе [1] были представлены результаты систематического анализа всей имеющейся научной литературы по использованию витаминов в условиях многопрофильного стационара. Показана насущная необходимость использования дотаций многих витаминов для уменьшения продолжительности пребывания в госпитале, лечения опухолевых заболеваний, профилактики и лечения сепсиса, ускорения заживления ран, снижения сердечно-сосудистого риска и др.

Важной областью использования отдельных витаминов и витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в условиях стационара является терапия опухолевых заболеваний (ОЗ). При этом ВМК целесообразно использовать:

- 1) для долговременной профилактики широкой группы ОЗ;
- 2) для компенсации низкой обеспеченности витаминами пациентов с ОЗ;
- 3) для повышения эффективности стандартной противоопухолевой терапии;
- 4) в качестве адъювантной терапии ОЗ для снижения побочных эффектов химиотерапии.

Следует подчеркнуть особую взаимосвязь между обеспеченностью определенными витаминами и риском ОЗ. Например, по запросу «vitamin OR vitamins» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 373 734 публикации (осень 2017 г.). Из этого количества почти треть публикаций касалась в той или иной форме вопроса о взаимосвязи между обеспеченностью витаминами и профилактикой/терапией ОЗ: например, запрос «(vitamin OR vitamins) AND (chemotherapy OR cancer OR tumor OR antitumor OR anti-tumor)» в PUBMED дал 115 517 публикаций. Мета-анализов по данному комплексу вопросов также немало – более 650 публикаций в PUBMED.

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа доказательных исследований, в которых были изучены эффекты отдельных витаминов

и ВМК у взрослых пациентов с ОЗ. Статистически значимое снижение смертности, уменьшение тяжести заболевания и побочных эффектов химиотерапии – вот только некоторые из позитивных эффектов регулярных дотаций витаминов, которые повышают эффективность и безопасность лечения ОЗ. Приводимые ниже результаты доказательных исследований сгруппированы в соответствии с изученными витаминами.

ВИТАМИН А

Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам с гормоноподобным действием. Ретиноиды, активные метаболиты витамина, связываются со специальными молекулами – рецепторами (ретиноид-рецепторами RARA, RARB, RARC и ретиноид-Х-рецепторами RXRA, RXRB, RXRC) и, активируя их, регулируют сложные взаимодействия многочисленных генов, принимающих участие в процессах роста и дифференциации клеток [2], поддержании зрения, иммунитета, метаболизма костей, кроветворения, структуры мышц и кожи, профилактике образования желчных камней, нефролитиаза, анемии и др. [3]. Поэтому дефицит витамина А способствует нарушению процессов роста клеток и возникновению неконтролируемой их пролиферации, особенно клеток переходного эпителия (губы, шейка матки, и т.д.).

Метаанализ 15 исследований ($n=12\ 136$) показал, что более высокое потребление витамина А и его уровни в крови ассоциированы со снижением риска рака шейки матки. Так, квартиль самого высокого потребления витамина А соответствовал снижению риска заболевания на 41% (отношение шансов [ОШ] 0,59, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,49–0,72), а квартиль самых высоких уровней витамина А в крови – его снижению на 40% (ОШ 0,60, 95% ДИ 0,41–0,89). Снижение риска рака шейки матки также было подтверждено для более высокого потребления ретинола (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,64–1,00), каротина (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,35–0,73) и других каротиноидов (ОШ 0,60, 95% ДИ 0,43–0,84) [4].

Метаанализ 19 клинических исследований ($n=10\ 261$) показал, что более высокое диетарное

потребление витамина А и α -каротина снижает риск развития рака легких в среднем на 14% (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,74–0,99). Более высокое потребление диетарного β -каротина также способствует снижению риска рака легких (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,68–0,87) [5].

Заметим, что в конце прошлого века был установлен так называемый β -каротиновый парадокс: физиологические дозы β -каротина оказывали защитный эффект при раке бронхов и легких у курильщиков, его высокие дозы приводили к возрастанию встречаемости заболевания. Достаточно убедительно установлено, что физиологическое потребление β -каротина значительно снижает риск первичных опухолей головы, шеи, легких и пищевода, лейко- и эритроплакий, диспластических и метапластических изменений клеток [6]. Показана роль каротина в подавлении экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста, защите ДНК от повреждений, подавлении пролиферации клеток.

Четырехлетнее плацебо-контролируемое двойное слепое исследование у 18 000 человек продемонстрировало, что длительное применение β -каротина в высоких дозах (30 мг/сут) в сочетании с высокими дозами витамина А (ретинол, 25 000 МЕ) несколько увеличивает риск смерти от рака легких у злостных курильщиков (потребление сигарет ≥ 1 пачки в день на протяжении до 20 лет) [7]. Причинным канцерогеном в этом случае считают образующиеся сложные соединения свободной фракции β -каротина с продуктами сгорания табачного дыма, асбеста [8].

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Практически все витамины группы В проявляют противоопухолевые эффекты. Например, витамин В₁₂, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота играют защитную роль против плоскоклеточного рака шейки матки [9]. При сниженных уровнях витамина В₁₂ в сыворотке крови у женщин в постменопаузе риск развития рака молочной железы (РМЖ) достоверно повышается [10]. Аджьювантная терапия витаминами группы В снижает тяжесть токсических осложнений при проведении химиотерапии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого препаратом пеметрексед за счет уменьшения гипергомоцистеинемии и уровня метилмалоната в крови [11].

РИБОФЛАВИН

Рибофлавин необходим для биосинтеза флавиноаденинмоно- и флавиноадениндинуклеотида – кофакторов нескольких десятков ферментов энергетического метаболизма. Кроме того, рибофлавинзависимый фермент йодотирозиндейоксидаза (ген IYD) высвобождает йодид из моно- и дийодотирозина, образующихся в процессе биосинтеза тиреоидных гормонов, что делает витамин В₂ принципиально необходимым для поддержки щитовидной железы. При недостат-

ке рибофлавина уменьшается активность ферментов, возникает окислительный стресс и нарушения процесса роста клеток [3], что способствует развитию ОЗ.

Более высокие уровни витамина В₆ и рибофлавина в плазме крови соответствуют снижению риска развития РМЖ, особенно у женщин в пременопаузе. После медианного наблюдения когорты женщин ($n=6071$) в течение 15 лет было выявлено 276 случаев РМЖ. Более высокие уровни рибофлавина в плазме крови были ассоциированы со значительно меньшим риском рака (ОШ 0,45, 95% ДИ 0,21–0,94) при сравнении самого высокого квартиля (1,5–4,5 нг/мл) с самым низким квартилем (9–122 нг/мл, $p=0,021$) [12].

Метаанализ 8 клинических исследований (4 когортных, 4 «случай–контроль», $n=7750$) подтвердил, что более высокое потребление витамина В₂ снижает риск колоректального рака (КРР) в среднем на 17% (отношение рисков [ОР] 0,83, 95% ДИ 0,75–0,91) [13]. Результаты другого метаанализа, цитируемого в конце настоящей статьи, также подтверждают эффективность рибофлавина в составе ВМК для профилактики КРР [14].

ВИТАМИН В₆

Витамины В₆ (пиридоксин), В₉ (фолаты) и В₁₂ (цианкобаламин) являются взаимными синергистами, необходимыми для обезвреживания гомоцистеина (что важно для снижения уровня окислительного стресса) и метилирования ДНК (что важно для поддержания процессов физиологического деления клеток).

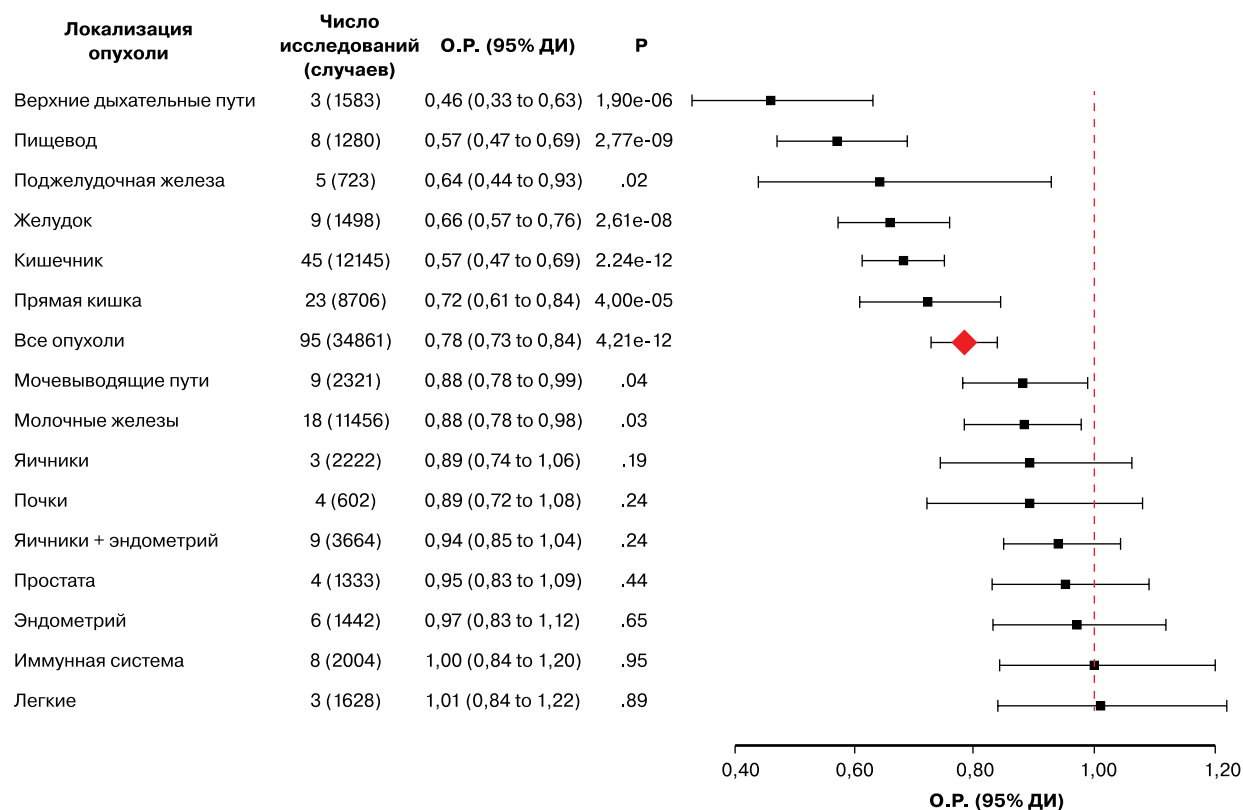
У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, которые недавно подверглись резекции опухоли ($n=33$), дотации витамина В₆ способствовали повышению антиоксидантного ресурса плазмы посредством снижения уровней гомоцистеина. Пациентам в рандомизированном порядке назначали плацебо ($n=16$) либо витамин В₆ в дозе 50 мг/сут ($n=17$) для приема в течение 12 нед. Уровни гомоцистеина плазмы при приеме витамина В₆ были значительно снижены к концу исследования, в то время как уровень антиоксидантного ресурса, измеренный в тролоксовом эквиваленте (ТЕАС), был значительно выше [15].

Адекватная обеспеченность витамином В₆ снижает риск ОЗ. Систематический обзор и метаанализ 121 клинического исследования ($n=1\ 924\ 506$, из них 96 436 пациентов) включали 19 разновидностей опухолей. Более высокое диетарное потребление витамина В₆ статистически значимо ассоциировалось с более низким риском всех видов ОЗ (ОР 0,78, 95% ДИ 0,73–0,84; *рис. 1*) [16].

Метаанализ показал статистически значимый дозозависимый профилактический эффект витамина В₆ на риск развития опухолей (6% снижение риска на каждый 1 мг/сут потребления витамина В₆; ОР 0,94, 95% ДИ 0,92–0,96) [16].

Также подтверждена ассоциация между более высокими уровнями пиридоксаль-5'-фосфата (ПФ) в пери-

Рис. 1. Метаанализ клинических исследований, изучающих связь между риском ОЗ и потреблением витамина В₆ (высокий и низкий квартиль)



ферической крови и сниженным риском всех видов рака (ОР 0,66, 95% ДИ 0,58–0,76, метаанализ 25 исследований, $n=20\ 858$) [16]. Данные типа «доза–отклик» для уровней ПФ в крови были доступны в 21 исследовании ($n=9310$). Метаанализ продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь между уровнями ПФ в крови и всеми видами ОЗ: риск снижался на 30% на каждые 100 нмоль/л уровня ПФ в крови (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,65–0,76). Особенно выражены были ассоциации для КРР (ОР 0,52, 95% ДИ 0,43–0,64) и рака поджелудочной железы (ОР 0,37, 95% ДИ 0,19–0,71).

Ассоциация между сниженной обеспеченностью витамином В₆ и риском КРР была подтверждена в проспективном популяционном исследовании ($n=1803$, 613 случаев рака и 1190 контролей), в котором измерялись 3 биомаркера обеспеченности витамином В₆: уровень ПФ, отношение 3-гидроксикинурунин / ксантуреновые кислоты и отношение пиридоксина / ПФ + пиридоксаль. Последние два показателя отражают связанные с витамином В₆ окислительный стресс и воспаление. Более высокие концентрации ПФ в плазме крови (достаточность ПФ по сравнению с дефицитом) были связаны с уменьшенным риском рака (ОР 0,55, 95% ДИ 0,37–0,81). Более высокие значения отношения 3-гидроксикинурунин / ксантуреновые кислоты (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,08–2,02) и отношения пиридоксина / ПФ + пиридоксаль (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,10–2,04) были ассоциированы с повышенным риском рака [17].

В метаанализе 13 исследований риска КРР более высокие уровни потребления витамина В₆ соответствовали снижению риска на 10% (ОР 0,90, 95% ДИ 0,75–1,07), а более высокие уровни ПФ в крови – на 48% (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,38–0,71). Риск развития КРР снижался на 49% при повышении уровня ПФ в крови на каждые 100 пмоль/мл (ОР 0,51, 95% ДИ 0,38–0,69) [18].

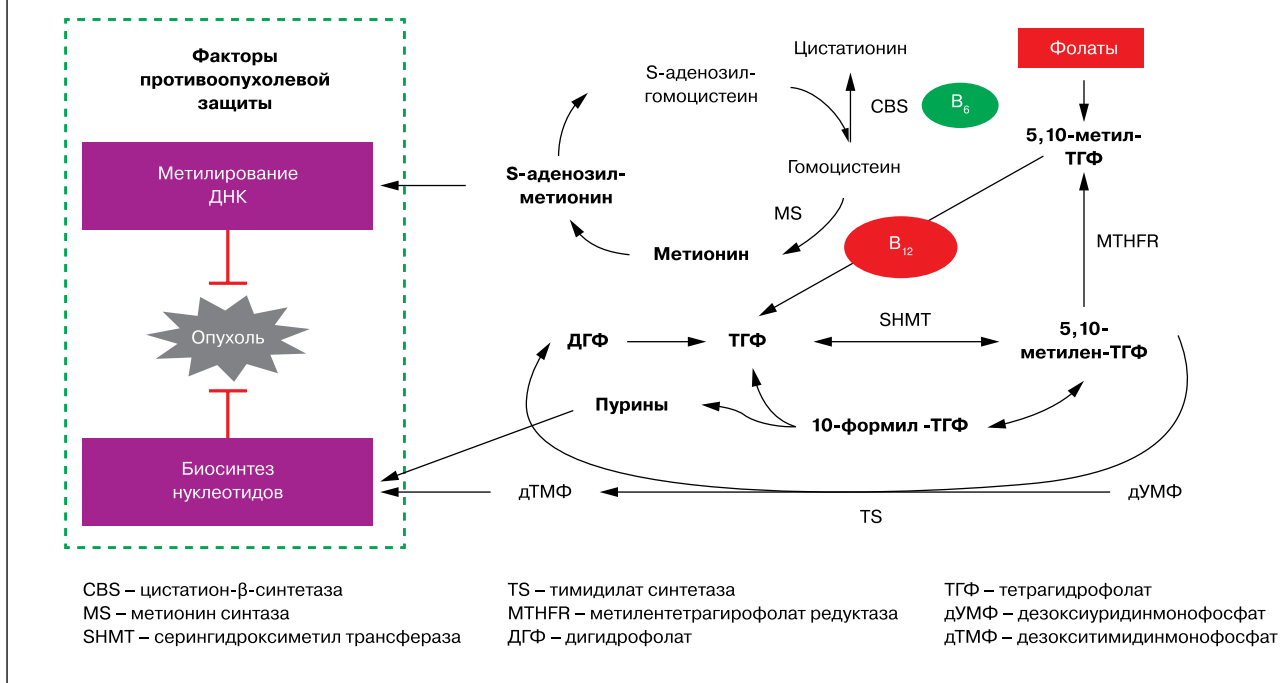
Более высокие уровни витамина В₆ и рибофлавина в плазме крови соответствуют снижению риска развития РМЖ, особенно у женщин до менопаузы. При наблюдении за когортой женщин ($n=6071$) в течение 15 лет было выявлено 276 случаев РМЖ. Увеличение уровней витамина В₆ в плазме крови (в форме ПФ) на каждые 5 нг/мл было ассоциировано с уменьшением риска РМЖ на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,63–0,96) [12].

Метаанализ показал, что риск РМЖ для женщин в самом высоком квартиле уровней ПФ был на 20% ниже, чем в самом нижнем квартиле (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66–0,98, $p=0,03$). Риск РМЖ снизился на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,69–0,86, $p<0,001$) на каждые 100 мкмоль/мл концентрации ПФ в крови, особенно среди женщин в постменопаузе [19].

ВИТАМИН В₁₂

Дефицит витамина В₁₂ наиболее часто встречается у пациентов в пожилом и старческом возрасте и затрагивает не менее 10–15% людей старше 60 лет [20].

Рис. 2. Витамин В₁₂ в фолатном обмене веществ. Дефицит витамина В₁₂ (кофактора метионин синтазы) стимулирует дисбаланс метилфолата и последующие изменения в метилировании ДНК и биосинтезе нуклеотидов



Витамин В₁₂ принципиально необходим для фолатного метаболизма и важен для обезвреживания гомоцистеина, метилирования ДНК, биосинтеза нуклеотидов, профилактики анемических состояний. Для гиповитаминоза В₁₂ типично возникновение мегалобластной анемии, сопровождающейся появлением в крови и костном мозге ретикулоцитов, гемолизом, лейкопенией и тромбоцитопенией, дисфункцией щитовидной железы.

Последствия дефицита витамина В₁₂ весьма разнообразны. Во-первых, при дефиците кофермента 5-дезоксаденозилкобаламина накапливаются токсичные метилмалоновая и пропионовая кислоты, которые повреждают миелиновые оболочки, нейроны и провоцируют болевой синдром. Во-вторых, недостаток метилкобаламина нарушает синтез нуклеиновых кислот и процесс метилирования ДНК, что приводит к расстройству образования и созревания эритроцитов, нарушению функции транспорта кислорода и, следовательно, к развитию анемического синдрома. Кроме того, сниженные уровни витамина В₁₂ в сыворотке крови связаны с дисфункцией щитовидной железы [21]. В-третьих, нарушения фолатного метаболизма, процессов обезвреживания гомоцистеина, метилирования ДНК, биосинтеза нуклеотидов, возникающие на фоне дефицита витамина В₁₂, способствуют канцерогенезу. Результаты клинических исследований показывают, что взаимосвязь между витамином В₁₂ и риском ОЗ опосредуется такими факторами, как потребление красного мяса, алкоголя и дефициты других витаминов группы В [22].

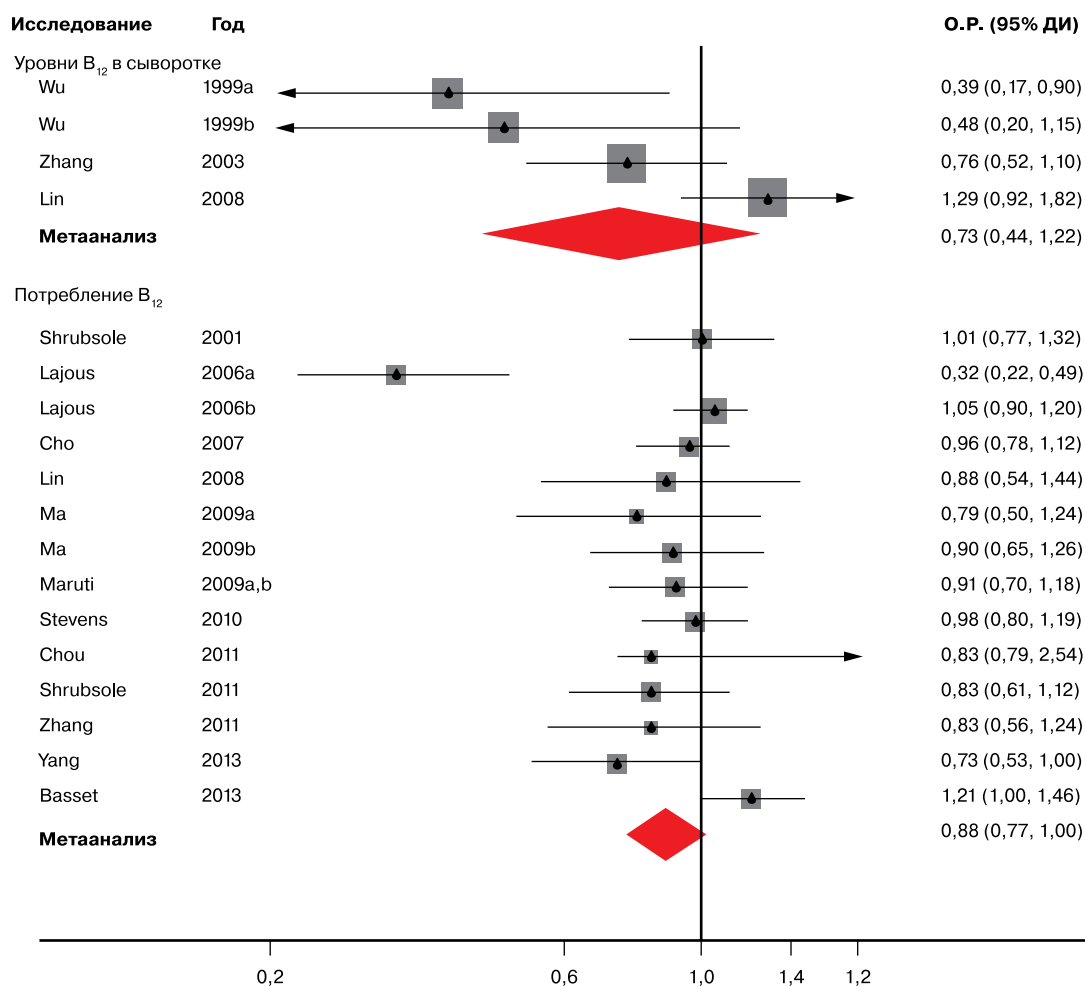
Одним из наиболее важных проявлений дефицита витаминов В₁₂, В₆ и фолатов считается повышение

уровня гомоцистеина, которое является доказанным фактором риска цереброваскулярной патологии и коморбидно ОЗ. Например, средний уровень общего гомоцистеина у пациентов с карциномой гортани ($n=25$) составил $2,84 \pm 1,62$ против $0,99 \pm 0,24$ мг/л ($p < 0,001$) в контрольной группе ($n=80$) [23].

Витамин В₁₂ является принципиально важным кофактором биосинтеза молекул – источников метильных групп (например, S-аденозилметионина) для метилирования ДНК и способствует переработке метилфолата в процессе биосинтеза нуклеотидов. Реметилирование гомоцистеина в метионин, катализируемое В₁₂-зависимым ферментом метионинсинтазой, играет важную роль в метаболизме метильной группы и метионина. Получающийся из гомоцистеина метионин преобразуется в S-аденозилметионин, который и является источником метильной группы для реакций метилирования ДНК, РНК, липидов, белков и других молекул (рис. 2) [24].

Показано, что кобаламин потенцирует противоопухолевое действие химиотерапевтического препарата винбластин посредством снижения экспрессии гена MDR-1 в опухолевой линии клеток НерG2. Р-гликопротеин, синтезируемый из гена MDR-1 (ген «множественной лекарственной устойчивости – 1»), является одним из основных факторов защиты клеток опухолей от противораковых препаратов. Добавление кобаламина в клетки привело к увеличению активности метионинсинтазы и значительному снижению экспрессии гена MDR-1. Иными словами, витамин В₁₂ увеличил чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии винбластином. Кроме того, кобаламин повышал чувствительность клеток к винбластину и

Рис. 3. Риск рака молочной железы снижается при более высоких уровнях витамина В₁₂ в сыворотке крови и при его более высоком потреблении



предотвращал метотрексат-индуцированное повышение экспрессии гена MDR-1. В результате применения комбинации «винбластин + витамин В₁₂» гибель опухолевых клеток возрастала [25].

Показано, что комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂ (в виде тиамин дисульфида, пиридоксин гидрохлорида и цианкобаламина в составе препарата Нейробин) в дозе 110 мг/(кг×сут) способствует сдерживанию роста опухоли. При ее субхроническом внутривенном введении животным-опухоленосителям (мыши СВА х С₅₇Bl/6j) в течение 3 нед наблюдалась устойчивая тенденция к торможению роста карциномы легких Льюис (КЛЛ) в среднем на 10–20%, но без влияния на процессы метастазирования. Анализ динамики роста КЛЛ у контрольных и опытных животных показал, что умеренное торможение роста опухоли отмечалось уже через 3 дня от начала эксперимента, а к моменту его окончания различие объемов опухолей в опытной и контрольной группах становилось практически достоверным ($p=0,059$ по тесту критерию Данна) [26].

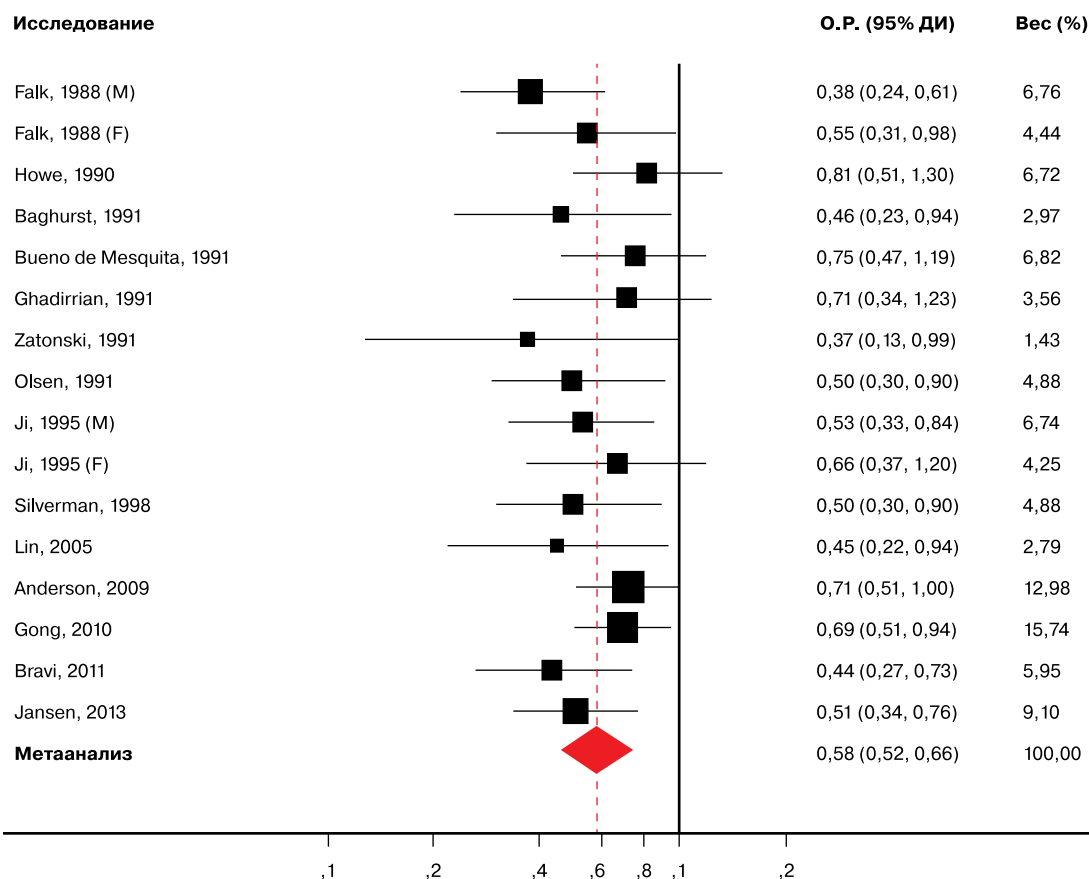
Метаанализ эпидемиологических исследований типа «случай–контроль» показал значимое сниже-

ние риска ОЗ при более высоких уровнях витамина В₁₂ в сыворотке (ОР 0,74, 95% ДИ 0,56–0,98, $p=0,04$); для проспективных исследований такой зависимости не было установлено. В частности, метаанализ подтвердил, что более высокие уровни витамина В₁₂ в сыворотке достоверно ассоциированы со сниженным риском РМЖ (рис. 3) [19].

Метаанализ 17 исследований ($n=10\ 601$) указал на дозозависимую ассоциацию между потреблением витамина В₁₂ и риском развития КРР: прирост ежедневного потребления витамина на каждые 4,5 мкг/сут соответствовал снижению риска заболевания на 4% (ОР 0,96, 95% ДИ 0,93–1,00, $p < 0,001$) [27].

Показана перспективность использования препаратов витамина В₁₂ в качестве адъювантной терапии у пациентов с ОЗ, получающих химиотерапию. Например, у больных, страдающих раком прямой кишки ($n=37$), проводилось лечение пеметрекседом (500 мг/сут) за 3 нед до операции, что существенно снижало уровни фолатов и В₁₂ в биоптатах опухолевой ткани и прилегающей слизистой оболочки. Адъювантная терапия фолиевой кислотой и вита-

Рис. 4. Метаанализ 14 рандомизированных исследований подтверждает снижение риска рака поджелудочной железы при более высоком потреблении витамина С



10

мином V_{12} перорально не приводила к каким-либо нежелательным эффектам и позволяла компенсировать развивающиеся у пациентов глубокие дефициты витамина V_{12} и фолатов [28]. Препараты витамина V_{12} могут быть весьма эффективны и безопасны для компенсации его дефицита после резекции желудка. Заметим, что мальабсорбция витамина V_{12} происходит и после лучевой терапии гинекологических опухолей (вследствие возникающей при этом энтеропатии) [29].

ВИТАМИН С

Изучение противоопухолевых свойств витамина С было начато в 1930-х гг. Несмотря на неоднократные сообщения о селективной токсичности в отношении злокачественных опухолей, обусловленной высокодозной терапией витамином С в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, вопрос о точном молекулярном механизме противоопухолевого действия витамина остается открытым. При некоторых типах опухолевых клеток (например, клеток с мутациями в генах KRAS и BRAF) апоптоз может быть вызван окисленной формой витамина С, дегидроаскорбатом, ингибирующим всасывание глюкозы посредством специальных белков-транспортеров внутрь опухолевых клеток [30].

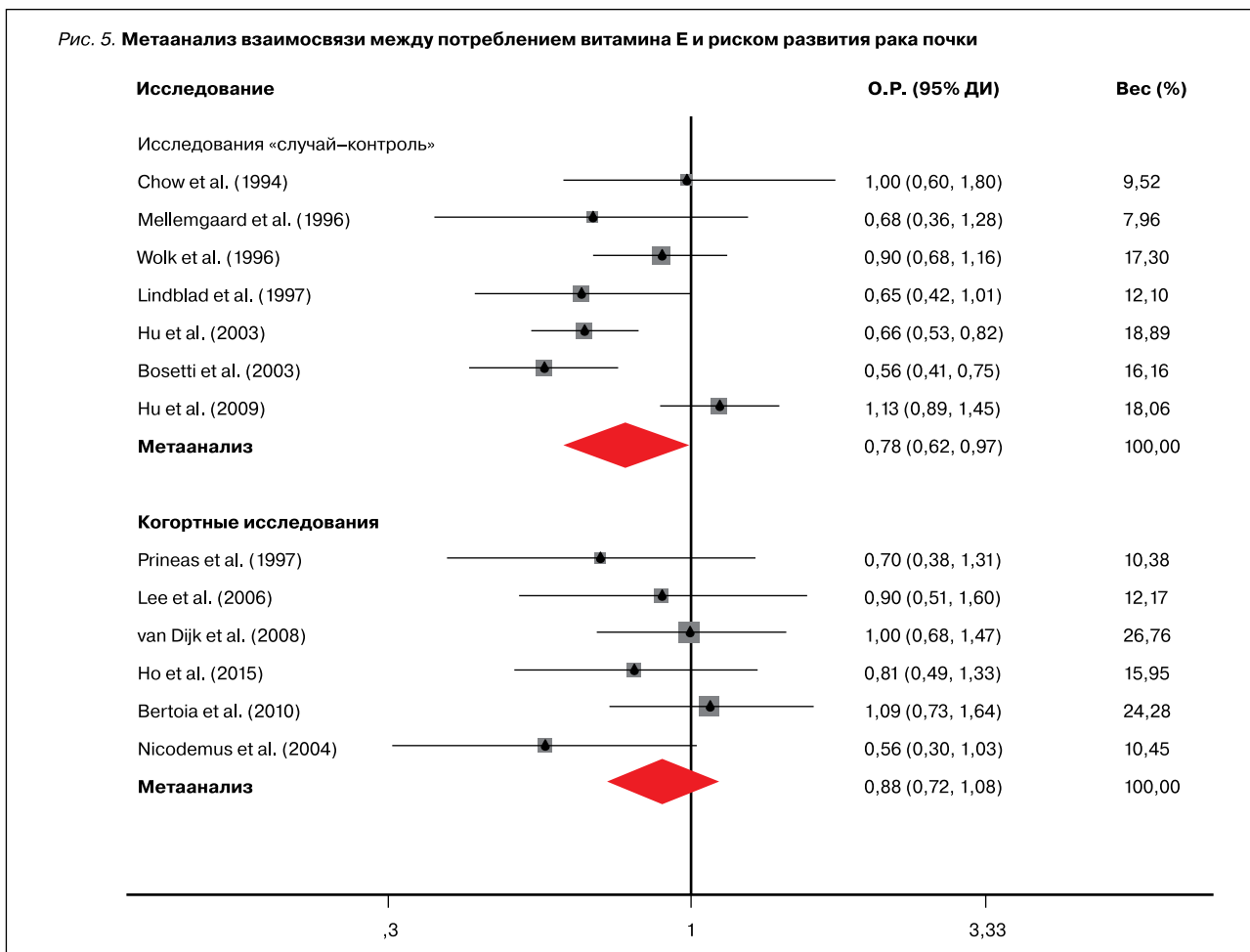
Метаанализ 20 клинических исследований ($n=5000$)

подтвердил, что более высокое потребление витамина С снижает риск развития рака поджелудочной железы. При сравнении самого высокого квартиля потребления витамина С с самым низким квартилем риск достоверно снижался при анализе данных рандомизированных (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,52–0,66; рис. 4) и когортных исследований (ОШ 0,93, 95% ДИ 0,78–1,11) [31].

Метаанализ 20 исследований (3955 случаев рака, контроль 7063 участников) показал, что более высокое потребление витамина С ассоциировано со сниженным риском развития рака пищевода (ОР 0,58, 95% ДИ 0,49–0,68). С увеличением потребления диетического витамина С на каждые 50 мг/сут риск развития рака пищевода снижался на 13% (ОШ 0,87, 95% ДИ 0,80–0,93, $p=0,0002$) [32]. Дотации витамина С внутривенно (10–30 г/сут аскорбата натрия до достижения концентрации аскорбат-аниона в плазме ≥ 3 мг/дл) с последующей поддерживающей пероральной дозой (1000–5000 мг/сут) целесообразно включать в протоколы лечения ОЗ заболеваний [33].

Метаанализ 10 исследований ($n=17\ 696$) подтвердил, что применение витамина С у пациенток с РМЖ ассоциировано с уменьшением смертности на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74–0,99). Увеличение потребления витамина С на каждые 100 мг/сут соответствова-

Рис. 5. Метаанализ взаимосвязи между потреблением витамина Е и риском развития рака почки



ло снижению смертности на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,64–0,94) [34].

Эффективность химиотерапии весьма ограничена ее многочисленными побочными эффектами. Более высокая обеспеченность организма витамином С способствует повышению эффективности химиотерапевтических агентов, причем без повышения их токсичности для нормальных, неопухолевых клеток. В частности, витамин С в синергизме с цисплатиной индуцирует апоптоз клеток рака шейки матки посредством регуляции белка p53 в клетках линии SiHa. Поэтому при использовании витамина С возможно снижение дозы цисплатины, необходимой для индуцирования гибели раковых клеток [35].

ВИТАМИН Е

Витамин Е (α-токоферол) является антиоксидантом, сдерживающим рост опухолевых клеток. В частности, витамин Е стимулирует апоптоз линии клеток EC109 (клетки рака пищевода) посредством модуляции сигнальных путей PI3K/AKT. Добавление витамина Е (25 мкМ в течение 12–48 ч) к клеткам EC109 в культуре приводило к дозозависимому снижению уровней фосфорилированной киназы АКТ, таргетного белка рапамицина и каспазы-9. Апоптоз, индуцированный

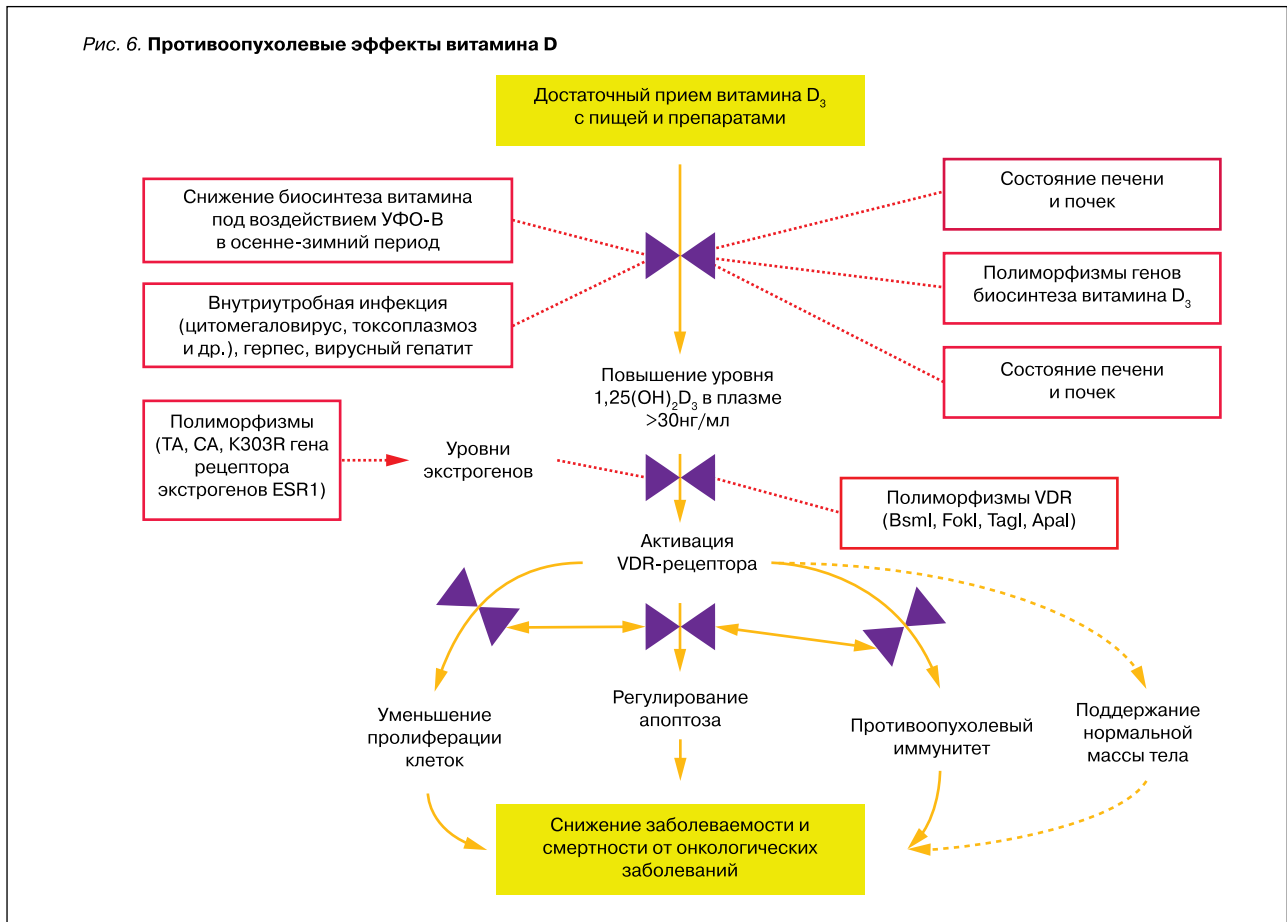
витамином Е, усиливался при ингибировании АКТ и mTOR посредством специфических ингибиторов этих белков [36, 37].

Метаанализ указал на дозозависимую ассоциацию между более высоким потреблением витамина Е и снижением риска развития рака мочевого пузыря (ОР 0,80, 95% ДИ 0,68–0,94, $p=0,01$). Также установлена дозозависимая ассоциация между риском заболевания и уровнями α-токоферола в крови: при увеличении уровня на каждый 1 мг/дл риск снижается на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,53–1,10) [38].

Метаанализ 13 исследований (7 рандомизированных и 6 когортных, 6944 больных и 465 275 контролей) подтвердил, что более высокое потребление витамина Е ассоциировано с меньшим риском развития рака почки. По сравнению с квартилем с самым низким уровнем витамина квартилю с самым высоким его потреблением соответствовало снижение риска на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,69–0,94; рис. 5) [39].

Метаанализ 11 исследований типа «случай–контроль» ($n=6431$) подтвердил, что риск КРП ассоциирован с более низкой концентрацией витамина Е в сыворотке по сравнению со здоровыми добровольцами (-2,99 мкмоль/л, 95% ДИ -4,40–1,59). Причем уровни витамина Е в сыворотке при КРП были ниже у европеоидов, чем у монголоидов [40].

Рис. 6. Противоопухолевые эффекты витамина D



12

Более высокое потребление витамина E оказывает защитное действие против рака легких: данная ассоциация была подтверждена в метаанализе 11 исследований ($n=435\,532$, 4164 больных). Риск рака легких для самого высокого квартиля ежедневного потребления витамина по сравнению с самым низким квартилем снижался на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,76–0,93). При увеличении потребления витамина E на каждые 2 мг/сут риск рака снижался в среднем на 5% (ОР 0,95, 95% ДИ 0,91–0,99, $p=0,0237$) [41].

ВИТАМИН D

Витамин D – гормон, необходимый для нормального функционирования многих физиологических систем организма, в частности, для поддержки его противоопухолевой защиты. Противоопухолевый эффект витамина D основан на прямом его влиянии на транскрипцию более 3000 генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток. Поддержка витамином D процессов апоптоза чрезвычайно важна для элиминации опухолевых клеток из организма у лиц с высокой восприимчивостью к ОЗ [42] (рис. 6).

Противоопухолевый эффект витамина D₃ опосредуется активацией его рецептора (VDR), который экспрессируется во многих клетках иммунной системы: моноцитах, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах.

Активация транскрипции посредством VDR в этих и других типах клеток оказывает антипролиферативный и иммуномодулирующий эффекты [43].

В литературе представлены очевидные доказательства противоопухолевых свойств витамина D [44]. Например, исследовано влияние водного раствора мицелл с витамином D₃ на рост и метастазирование КЛЛ. Воздействие витамина D₃ до 13 сут развития КЛЛ сопровождалось нарастающей тенденцией торможения роста опухоли на 25–30% ($p=0,016$); наблюдались отчетливые признаки подавления процессов метастазирования: число малых метастазов статистически значимо снижалось на 35–40% ($p < 0,05$) [45].

Низкий уровень витамина D в сыворотке крови ассоциирован с меньшей продолжительностью жизни пациентов с миелодиспластическим синдромом и вторичной олигобластной острой миелоидной лейкемией после лечения азацитином ($n=58$). Еще до начала применения азацитина средние уровни 25(OH)D у больных были крайне низки (13 нг/мл, 95% ДИ 4–25 нг/мл). Оценочная вероятность выживания пациента в течение 2 лет составила 14% в подгруппе пациентов с тяжелым дефицитом витамина D (≤ 13 нг/мл, $n=29$) и 40% в подгруппе со средним его дефицитом (>13 нг/мл; $n=29$, $p < 0,05$). Добавление наномолярных концентраций 25(OH)D к азацитину приводило к потенцированию активности противоопухолевого препарата. Таким образом, терапия

миелоидной лейкемии обязательно должна сопровождаться дотациями витамина D, особенно при лечении азациитидином [46].

Перспективно применение витамина D и на фоне использования других противоопухолевых препаратов для снижения тяжести вызываемых ими побочных эффектов. Например, в эксперименте были продемонстрировано, что совместное использование витамина D и блеомицина ослабляет блеомицин-индуцированный легочный фиброз и накопление воспалительных клеток [47].

Метаанализ 4 рандомизированных исследований дотаций витамина D ($n=4333$) показал, что продолжительный его прием (2–7 лет, 400–1100 МЕ/сут) значительно снижал общую смертность от всех видов ОЗ (ОР 0,88, 95% ДИ 0,78–0,98) [48].

Количественный метаанализ 5 исследований показал, что потребление витамина D3 по 1000–2000 МЕ/сут снижает частоту заболеваемости КРР. При этом риск КРР снижался пропорционально возрастанию уровней 25(ОН)D в крови. Уровни 25(ОН)D были разделены на квинтили с медианными значениями 6, 16, 22, 27 и 37 нг/мл; ОР КРР для этих квинтилей составил 1,00, 0,82, 0,66, 0,59 и 0,46 соответственно ($p < 0,0001$). Снижение риска КРР на 50% ассоциировалось с уровнем 25(ОН)D >33 нг/мл по сравнению с уровнем <12 нг/мл [49].

Метаанализ 28 наблюдательных исследований подтвердил, что увеличение уровня 25(ОН)D в крови на каждые 10 нмоль/л ассоциируется со снижением риска КРР на 6% (95% ДИ 3–9%) [50]. Систематический обзор проспективных исследований взаимодействий между потреблением витамина D и риском рака толстого кишечника включал 18 исследований, в которых участвовало более 1 млн жителей европейских стран. Самый высокий квартиль потребления витамина D соответствовал снижению риска на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,80–0,96); самый высокий квартиль уровней 25(ОН)D – снижению риска на 33% (ОР 0,67, 95% ДИ 0,54–0,80) [51].

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВМК В ТЕРАПИИ/ПРОФИЛАКТИКЕ ОЗ

Выше были приведены результаты доказательных исследований по отдельным витаминам. К настоя-

шему времени получены также данные об эффективности использования многокомпонентных ВМК в профилактике и терапии ОЗ.

Метаанализ 13 когортных исследований ($n=676$ 141) показал, что более высокие дозы витаминов А, С и Е в составе ВМК сильнее снижают риск рака толстой кишки. В объединенной когорте мужчин и женщин было выявлено 5454 случая рака толстой кишки. Регулярный прием мультивитаминных ВМК был статистически значимо ассоциирован со снижением риска рака на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96). В частности, риск был ниже при более высоком потреблении витамина А (ОР 0,88, 95% ДИ 0,76–1,02, потребление >4000 против <1000 мкг/сут), витамина С (ОР 0,81, 95% ДИ 0,71–0,92, потребление >600 против <100 мг/сут) и витамина Е (ОР 0,78, 95% ДИ 0,66–0,92, потребление >200 против <6 мг/сут) [52].

Метаанализ 47 когортных исследований подтвердил, что множественное потребление витаминов в составе ВМК снижает заболеваемость КРР. Снижение риска доказано для фолиевой кислоты (ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,95), витамина D (ОР 0,87, 95% ДИ 0,77–0,99), витамина В₆ (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79–0,99), витамина В₂ (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,97), витамина А (ОР 0,87, 95% ДИ 0,75–1,03), витамина С (ОР 0,92, 95% ДИ 0,80–1,06) и витамина Е (ОР 0,94, 95% ДИ 0,82–1,07) [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены результаты систематического анализа доказательных исследований, в которых была изучена эффективность применения витаминов как для профилактики ОЗ, так и в качестве адъювантов противоопухолевой терапии. Крупномасштабные исследования и метаанализы указывают на то, что более высокая обеспеченность организма витаминами достоверно ассоциирована со снижением риска возникновения опухолей, тяжести течения ОЗ и побочных эффектов от химиотерапии, а также с повышением выживаемости онкологических пациентов. Результаты проведенного систематического анализа указывают на необходимость компенсации недостаточности витаминов С, А, В₂, В₆, В₁₂, D и фолатов как важную здоровьесберегающую технологию повышения эффективности лечения пациентов в онкологическом стационаре.



ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Мартынов А.И., Сорокина М.А., Егорова Е.Ю. Систематический анализ применения витаминов в рамках многопрофильного стационара. *Терапия*. 2017;6:89-99. [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Martynov A.I., Sorokina M.A., Egorova E.Ju. Systematic analysis of vitamins use in the frames of general hospital. *Therapy*. 2017;6:89-99.]
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дозирование витамина А при беременности. *Consilium Medicum*. 2010;6:38-45. [Gromova O.A., Torshin I.Ju. Vitamin A dosage in case of gravidity. *Consilium Medicum*. 2010;6:38-45.]
3. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012. 685 с. [Torshin I.Ju., Gromova O.A. Expert analysis of data in molecular pharmacology. М.: Moscow Center for Continuous Mathematical Education, 2012. P. 685.]

4. Zhang X., Dai B., Zhang B., Wang Z. Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2012;124(2):366-73.
5. Yu N., Su X., Wang Z., Dai B., Kang J. Association of Dietary Vitamin A and beta-Carotene Intake with the Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Publications. *Nutrients.* 2015;7(11):9309-24.
6. Benner S.E., Pajak T.F., Stetz J., Lippman S.M., Hong W.K., Schantz S.P., Gallagher M.J., Shenouda G. Toxicity of isotretinoin in a chemoprevention trial to prevent second primary tumors following head and neck cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994;86(23):1799-1801.
7. Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Meyskens F.L. Jr, Omenn G.S., Valanis B., Williams J.H. Jr. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004;96(23):1743-50.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и микроэлементы: между Сциллой и Харибдой. М.: МЦНМО, 2013. 702 с. [Gromova O.A., Torshin I.Ju. Vitamins and microelements: between Scylla and Charybdis. M.: Moscow Center for Continuous Mathematical Education, 2013. P. 702.]
9. Hernandez B.Y., McDuffie K., Wilkens L.R., Kamemoto L., Goodman M.T. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B12. *Cancer Causes Control.* 2003;14(9):859-70.
10. Wu K., Helzlsouer K.J., Comstock G.W., Hoffman S.C., Nadeau M.R., Selhub J. A prospective study on folate, B₁₂, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999;8(3):209-17.
11. Nakagawa K., Kudoh S., Matsui K., Negoro S., Yamamoto N., Latz J.E., Adachi S., Fukuoka M. A phase I study of pemetrexed (LY231514) supplemented with folate and vitamin B12 in Japanese patients with solid tumours. *Br. J. Cancer.* 2006;95(6):677-82.
12. Agnoli C., Grioni S., Krogh V., Pala V., Allione A., Matullo G., Di Gaetano C., Tagliabue G., Pedraglio S., Garrone G., Cancarini I., Cavalleri A., Sieri S. Plasma Riboflavin and Vitamin B6, but Not Homocysteine, Folate, or Vitamin B12, Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Varese Cohort. *J. Nutr.* 2016;146(6):1227-34.
13. Liu Y., Yu Q.Y., Zhu Z.L., Tang P.Y., Li K. Vitamin B2 intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16(3):909-13.
14. Liu Y., Yu Q., Zhu Z., Zhang J., Chen M., Tang P., Li K. Vitamin and multiple-vitamin supplement intake and incidence of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Med. Oncol.* 2015;32(1):434.
15. Cheng S.B., Lin P.T., Liu H.T., Peng Y.S., Huang S.C., Huang Y.C. Vitamin B6 Supplementation Could Mediate Antioxidant Capacity by Reducing Plasma Homocysteine Concentration in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Tumor Resection. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:7658981.
16. Mocellin S., Briarava M., Pilati P. Vitamin B6 and Cancer Risk: A Field Synopsis and Meta-Analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017;109(3):1-9.
17. Gylling B., Myte R., Schneede J., Hallmans G., Haggstrom J., Johansson I., Ulvik A., Ueland P.M., Van Guelpen B., Palmqvist R. Vitamin B6 and colorectal cancer risk: a prospective population-based study using 3 distinct plasma markers of vitamin B6 status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105(4):897-904.
18. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 2010;303(11):1077-83.
19. Wu W., Kang S., Zhang D. Association of vitamin B6, vitamin B12 and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2013;109(7):1926-44.
20. Baik H.W., Russell R.M. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu. Rev. Nutr.* 1999;19:357-77.
21. Orzechowska-Pawilojc A., Siekierska-Hellmann M., Syrenicz A., Sworczak K. Homocysteine, folate, and cobalamin levels in hyperthyroid women before and after treatment. *Endokrynol Pol.* 2009;60(6):443-8.
22. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Ковражкина Е.А. О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина B₁₂. *Российский журнал боли.* 2017;2:62-72. [Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Ju., Filimonova M.V., Kovrazhkina E.A. About the potential anti-tumor effect of vitamin B₁₂. *Russian Journal of Pain.* 2017;2:62-72.]
23. Nacci A., Dallan I., Bruschini L., Traino A.C., Panicucci E., Bruschini P., Mancini V., Rognini F., Fattori B. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels in patients with laryngeal cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;134(12):1328-33.
24. Choi S.W., Mason J.B. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J. Nutr.* 2000;130(2):129-32.
25. Marguerite V., Beri-Dexheimer M., Ortiou S., Gueant J.L., Merten M. Cobalamin potentiates vinblastine cytotoxicity through downregulation of mdr-1 gene expression in HepG2 cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2007;20(6):967-76.
26. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю. и др. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов B1, B6 и B12. *Неврология, психиатрия, психосоматика.* 2017;2:53-8. [Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Ju. and others. Anti-tumor effects of combined use of vitamins B1, B6 and B12. *Neurology, psychiatrics and psychosomatics.* 2017;2:53-8.]
27. Sun N.H., Huang X.Z., Wang S.B., Li Y., Wang L.Y., Wang H.C., Zhang C.W., Zhang C., Liu H.P., Wang Z.N. A dose-response meta-analysis reveals an association between vitamin B12 and colorectal cancer risk. *Public Health Nutr.* 2016;19(8):1446-56.
28. Stoffregen C.C., Odin E.A., Carlsson G.U., Kurlberg G.K., Bjorkqvist H.G., Tangejord M.T., Gustavsson B.G. Reduced folate and serum vitamin metabolites in patients with rectal carcinoma: an open-label feasibility study of pemetrexed with folic acid and vitamin B12 supplementation. *Anticancer Drugs.* 2016;27(5):439-46.
29. Sniijders-Keilholz A., Griffioen G., Davelaar J., Trimbos J.B., Leer J.W. Vitamin B12 malabsorption after irradiation for gynaecological tumours. *Anticancer Res.* 1993;13(5C):1877-81.
30. van der Reest J., Gottlieb E. Anti-cancer effects of vitamin C revisited. *Cell Res.* 2016;26(3):269-70.

31. Hua Y.F., Wang G.Q., Jiang W., Huang J., Chen G.C., Lu C.D. Vitamin C Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis of Published Case-Control and Cohort Studies. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148816.
32. Bo Y., Lu Y., Zhao Y., Zhao E., Yuan L., Lu W., Cui L., Lu Q. Association between dietary vitamin C intake and risk of esophageal cancer: A dose-response meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2016;138(8):1843-50.
33. Cameron E. Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer. *Med. Hypotheses*. 1991;36(3):190-4.
34. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(7):1223-31 doi.
35. Leekha A., Gurjar B.S., Tyagi A., Rizvi M.A., Verma A.K. Vitamin C in synergism with cisplatin induces cell death in cervical cancer cells through altered redox cycling and p53 upregulation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2016;142(12):2503-14.
36. Yang P., Zhao J., Hou L., Yang L., Wu K., Zhang L. Vitamin E succinate induces apoptosis via the PI3K/AKT signaling pathways in EC109 esophageal cancer cells. *Mol. Med. Rep*. 2016;14(2):1531-7.
37. Cuzick J. Preventive therapy for cancer. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e472-82.
38. Chen F., Li Q., Yu Y., Yang W., Shi F., Qu Y. Association of vitamin C, vitamin D, vitamin E and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *Sci. Rep*. 2015;5:9599.
39. Shen C., Huang Y., Yi S., Fang Z., Li L. Association of Vitamin E Intake with Reduced Risk of Kidney Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Med. Sci. Monit*. 2015;21:3420-6.
40. Dong Y., Liu Y., Shu Y., Chen X., Hu J., Zheng R., Ma D., Yang C., Guan X. Link between risk of colorectal cancer and serum vitamin E levels: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7470.
41. Zhu Y.J., Bo Y.C., Liu X.X., Qiu C.G. Association of dietary vitamin E intake with risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2017;26(2):271-7.
42. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы (ред. Е.И. Гусев, И.Н. Захарова). М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. 568 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Change of paradigm. (Edited by E.I. Gusev, I.N. Zakharova). M., GEOTAR-Media, 2017. P. 568.]
43. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противоионфекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014;4:65-74. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uchaikin V.F., Limanova O.A. Role of vitamin D in antituberculosis, antiviral and general anti-infectious immunity sustaining. *Infectious diseases*. 2014;4:65-74.]
44. Dou R., Ng K., Giovannucci E.L., Manson J.E., Qian Z.R., Ogino S. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br. J. Nutr*. 2016;115(9):1643-60.
45. Громова О.А., Пронин А.В., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., Филимонова М.В. Противоопухолевые эффекты аквадотрима водного раствора мицелл с витамином D. *Фарматека*. 2015;20:63-8. [Gromova O.A., Pronin A.V., Grishina T.R., Torshin I.Yu., Filimonova M.V. Anti-tumor effects of aquadotrim micelles and vitamin D aqueous solution. *Pharmatec*. 2015;20:63-8.]
46. Radujkovic A., Schnitzler P., Ho A.D., Dreger P., Luft T. Low serum vitamin D levels are associated with shorter survival after first-line azacitidine treatment in patients with myelodysplastic syndrome and secondary oligoblastic acute myeloid leukemia. *Clin. Nutr*. 2017;36(2):542-51.
47. Zhang Z., Yu X., Fang X., Liang A., Yu Z., Gu P., Zeng Y., He J., Zhu H., Li S., Fan D., Han F., Zhang L., Yi X. Preventive effects of vitamin D treatment on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Sci. Rep*. 2015;5:17638.
48. Keum N., Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*. 2014;111(5):976-80.
49. Gorham E.D., Garland C.F., Garland F.C., Grant W.B., Mohr S.B., Lipkin M., Newmark H.L., Giovannucci E., Wei M., Holick M.F. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am. J. Prev. Med*. 2007;32(3):210-6.
50. 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(12):827-38.
51. Ma Y., Zhang P., Wang F., Yang J., Liu Z., Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J. Clin. Oncol*. 2011;29(28):3775-82.
52. Park Y., Spiegelman D., Hunter D.J., Albanes D., Bergkvist L., Buring J.E., Freudenheim J.L., Giovannucci E., Goldbohm R.A., Harnack L., Kato I., Krogh V., Leitzmann M.F., Limburg P.J., Marshall J.R., McCullough M.L., Miller A.B., Rohan T.E., Schatzkin A., Shore R., Sieri S., Stampfer M.J., Virtamo J., Weijenberg M., Willett W.C., Wolk A., Zhang S.M., Smith-Warner S.A. Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin supplements and risk of colon cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2010;21(11):1745-57.

Поступила/Received: 01.12.2017

Принята в печать/Accepted: 15.01.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Алексеевна Громова, д.м.н., профессор, в.н.с. ~~Института современных информационных технологий в медицине~~ Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 40. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Иван Юрьевич Торшин, к.ф.-м.н., с.н.с. ~~Института современных информационных технологий в медицине~~ Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, с.н.с. ФГБОУ ВО

«Северный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 40. 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51. Тел.: (499) 135-24-89, (8182) 28-57-91. E-mail: nauka@nsmu.ru

Марина Владимировна Филимонова, д.б.н., зав. лабораторией радиационной фармакологии Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России. Адрес: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4. Тел.: (484) 399-71-36

Мария Андреевна Сорокина, ординатор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Тел.: (495) 932-88-14. E-mail: info@fbm.msu.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Gromova, MD, professor, leading scientific worker of the Institute of modern informational technologies in medicine of Federal research center «Informatics and management» of RAS, professor of the Department of pharmacology in Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 119333, Moscow, 40 Vavilova St. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Ju. Torshin, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, senior research scientist of the Institute of modern informational technologies in medicine of Federal research center «Informatics and management» of RAS, senior research scientist of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119333, Moscow, 40 Vavilova St. 163000, Arkhangelsk, 51 Troizkii Pr. Tel.: +74991352489, +78182285791. E-mail: nauka@nsmu.ru

Marina V. Filimonova, doctor of biological sciences, head of the laboratory of radiation pharmacology of the National medical research radiological center of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 249036, Kaluga region, Obninsk, 4 Korolyova St. Tel.: +74843997136

Maria A. Sorokina, medical resident of internal medicine Department of fundamental medicine faculty of Lomonosov Moscow State University. Address: 119192, Moscow, 27/1 Lomonosovsky Pr. Tel.: +74959328814. E-mail: info@fbm.msu.ru