



Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 2
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 2

Оригинальное исследование
УДК 616-006+616.24-004-084]615.356
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-5>

ПРОФИЛАКТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ: НАСКОЛЬКО ОПРАВДАНЫ ВЫСОКИЕ ДОЗИРОВКИ ВИТАМИНА D3?

Владимир Юрьевич Старцев¹, Сергей Владимирович Голубев²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия, doc.urolog@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>

²Министерство здравоохранения и демографической политики Магаданской области, Магадан, Россия, golubevsv@49gov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0685-490X>

Аннотация. Заболеваемость и смертность от ЗНО легких варьируют в разных странах и зависят от инсоляции и исторически сложившихся привычек курения, с латентным периодом до 30 лет от начала активного курения до резкого подъема заболеваемости ЗНО. За последние 2 десятилетия темпы смертности от ЗНО легких имеют тенденцию к снижению (наиболее выражено среди мужского населения), но остаются стабильно высокими.

Цель исследования – оценка корреляции уровня витамина D (VitD) в сыворотке крови с темпами развития ЗНО легких.

Изучены публикации медицинской литературы за период с 1994–2021 гг. с использованием баз данных PubMed, Scopus, CrossRef о взаимосвязи уровня VitD и вероятности развития ЗНО легких. Использованы запросы с ключевыми словами: «рак легких», «дефицит витамина D», «заболевания легких» и «канцерогенез». Проанализированы вопросы этиопатогенеза ЗНО легких с позиции первичной профилактики этого заболевания, включая аспекты молекулярно-генетического статуса пациентов с этим заболеванием. Констатирован рост случаев ЗНО легких, мочевого пузыря, молочной и поджелудочной желез, колоректального рака, ЗНО пищевода, полости рта, яичников, рака кожи и уровня смертности от ЗНО желудка в странах с низким уровнем ультрафиолетового излучения солнечного света. Авторы объясняют данный эффект воздействием vitD и ультрафиолета на ряд генов человека. Авторами высказано предположение о возможной роли дефицита vitD в прогрессировании некоторых нозологий ЗНО, развитие которых связано с выработкой этого витамина в коже и с сопутствующим воспалением.

Жители ряда регионов Российской Федерации проживают на значительной территории, которая расположена в зоне скудной инсоляции. Дефицит витамина D в сочетании с климатическими условиями и воспалением легочной ткани, может обуславливать развитие ЗНО легких, с высокими показателями смертности населения в трудоспособном возрасте.

Ассоциация дефицита VitD и канцерогенеза легочной ткани представлена в ряде исследований зарубежных ученых, однако данные достаточно разнородны и требуют уточнения в крупных РКИ. Коррекция пищевого рациона с добавлением препаратов на основе VitD у больных хроническими заболеваниями легких (астма, ХОБЛ, муковисцидоз) и у пациентов с метастатическими карциномами легких способно улучшить качество жизни и прогноз.

Ключевые слова: активная выявляемость, злокачественные новообразования, рак легких, организация медицинской помощи, ЗНО легких, дефицит витамина D

Для цитирования: Старцев В.Ю. Профилактика злокачественных новообразований легких: насколько оправданы высокие дозировки витамина D3? / В.Ю. Старцев, С.В. Голубев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 25-33. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-5>.

PRIMARY PREVENTION OF LUNG CANCER: HOW JUSTIFIED HIGH DOSES OF VITAMIN D3 ARE?

Vladimir Y. Startsev¹, Sergei V. Golubev²

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University; St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia, doc.urolog@gmail.com, 0000-0003-1243-743X

²Ministry of Health and Demographic Policy of the Magadan Region, Magadan, Russia, golubevsv@49gov.ru, 0000-0002-0685-490X



Abstract. Morbidity and mortality from lung cancer varies in different countries and depends on insolation and historical smoking habits, with a latency period of up to 30 years from the start of active smoking to a sharp rise in the incidence of cancer. Over the past 2 decades, the mortality rate from lung cancer has a tendency to decrease (most pronounced among the male population), but remain stably high.

The goal of the study: evaluation of the correlation of vitamin D level (VitD) in the blood serum with the rate of lung cancer development.

The publications in medical literature for the period from 1994–2021 were studied. Using the PubMed, Scopus, CrossRef databases on the relations between the VitD level and the likelihood of developing lung cancer. The key words used were lung cancer, vitamin D deficiency, lung disease, and carcinogenesis. The issues of etiopathogenesis of lung cancer have been analyzed from the standpoint of primary prevention of this disease, including aspects of the molecular genetic status of patients with this disease. An increase in cases of cancer of the lungs, bladder, breast and pancreas, colorectal cancer, cancer of the esophagus, oral cavity, ovaries, skin cancer and mortality from cancer of the stomach in the countries with a low level of ultraviolet radiation of sunlight was observed. The authors explain this effect by the effect of vitD and ultraviolet radiation on a number of human genes. The authors suggested a possible role of vitD deficiency in the progression of some malignant neoplasms, the development of which is associated with the production of this vitamin in the skin and with concomitant inflammation.

Residents of a number of regions of the Russian Federation live on a large territory, which is located in a zone of poor insolation. Vitamin D deficiency, combined with climatic conditions and inflammation of the lung tissue, can lead to the development of lung cancer, with high mortality rates in the working-age population. The association of VitD deficiency and lung tissue carcinogenesis is presented in a number of studies by foreign scientists, but the data are rather heterogeneous and require clarification in large RCTs. Correction of the diet with the addition of drugs based on VitD in patients with chronic lung diseases (asthma, COPD, cystic fibrosis) and in patients with metastatic lung carcinomas can improve the quality of life and prognosis.

Keywords: active detection, malignant neoplasms, lung cancer, organization of medical care, lung cancer, vitamin D deficiency

For citation: Startsev V.Yu. Primary prevention of lung cancer: how justified high doses of vitamin D3 are? / V.Yu. Startsev, S.V. Golubev // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 2. – P. 25-33. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-5>.

Злокачественное новообразование (ЗНО) легких – распространенная опухоль, лидирующая в рейтинге причин летальных исходов от ЗНО у мужчин во всем мире [1]: в 2018 г. зарегистрированы 2,1 млн новых случаев этой патологии и 1,8 млн смертей, что составляет 11,6 % от числа диагностированных случаев ЗНО и 18,4 % всех онкологических смертей [2]. Показатель 5-летней выживаемости при ЗНО легких составляет 18 % [3].

Заболеваемость и смертность от этой патологии варьируют в разных странах и зависят от инсоляции и исторически сложившихся привычек курения, с латентным периодом до 30 лет от начала активного курения до резкого подъема заболеваемости ЗНО [4]. Среди мужчин наибольшая заболеваемость ЗНО легких наблюдается в Микронезии/Полинезии, Восточной Азии и Восточной Европе, а среди женщин – в Северной Америке, Северной и Западной Европе и Австралии/Новой Зеландии [2]. По темпам прироста заболеваемости и смертности данная патология оказывается в числе лидирующих и в Российской Федерации [5]. За последние 20 лет темпы смертности от ЗНО легких имеют тенденцию к снижению (преимущественно, среди мужского населения), но остаются стабильно высокими [4, 5].

Несмотря на информацию о широком спектре лечебно-диагностических подходов и достижениях молекулярной патологии, стратегии первичной (предупреждение развития опухоли) и вторичной (скрининг) профилактики ЗНО легких далеки от совершенства. К группе основных причин развития этой патологии традиционно относят курение и качество атмосферного воздуха (АВ). Воздействию этих факторов посвящено много информации в отечественной медицинской литературе.

Витамин D (VitD) – известный стероидный гормон с цитопротекторными и противовоспалительными свойствами [6]. Основываясь на результатах исследований, VitD участвует в различных биологических путях и связан с этиопатогенезом целого ряда заболеваний, включая ЗНО легких. Сведения о возможностях управления темпами развития этой опухоли путем применения высоких дозировок VitD представляются противоречивыми, несмотря на опубликованные данные о снижении смертности пациентов с ЗНО легких, принимающих питательные добавки с VitD [7]. Не вступая в полемику с доказанными истинами, авторы хотели остановиться на вопросе корреляции уровня (VitD) в сыворотке крови с темпами развития ЗНО легких, что считаем важным и актуальным.



Материалы и методы

Изучены публикации медицинской литературы за период с 1994–2021 гг. с использованием баз данных PubMed, Scopus, CrossRef о взаимосвязи уровня VitD и вероятности развития ЗНО легких. Использованы запросы с ключевыми словами: «рак легких», «дефи-

цит витамина D», «заболевания легких» и «канцерогенез». Проанализированы вопросы этиопатогенеза ЗНО легких с позиции первичной профилактики этого заболевания, включая аспекты молекулярно-генетического статуса пациентов с этим заболеванием.

Результаты и обсуждение

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что VitD, выполняя иммуномодулирующие и противоопухолевые функции в организме человека, принимает участие в коррекции воспалительных процессов в легких [8]. Полиморфизм генов, кодирующих различные молекулы и участвующих в передаче сигналов VitD, может влиять на риск развития ЗНО легких, а также на варианты ответа на различные виды лечения.

Ситуация с дефицитом VitD (сывороточный уровень менее 20 нг/мл) среди жителей России признана удручающей (рис. 1). В то же время, исследования отечественных ученых пока малочисленны.

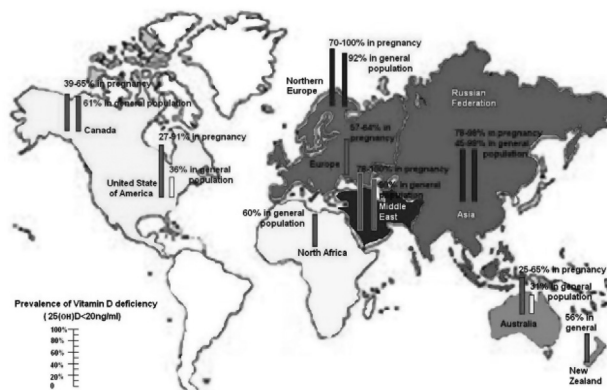


Рис. 1. Распространенность дефицита витамина D менее 20 нг/мл, у беременных женщин и у населения стран мира в целом (по [9])

В начале 1920-х годов группой ученых доложен факт высокой эффективности облучения некоторых продуктов ультрафиолетом с целью лечения рахита [10, 11]. В 1922 г. Элмер В. Макколлум идентифицировал антирахитическое вещество в масле печени трески, назвав его «витамином D» [12]. Роль VitD в гомеостазе кальция и костной ткани хорошо известна, но его активность в отношении других физиологических и патофизиологических процессов начали признавать лишь недавно. Эпидемиологические данные предполагают, что ряд воспалительных заболеваний может быть связан с дефицитом и активностью VitD. Однако, механизмы, лежащие в основе метаболизма VitD, часто сложны и не до конца понятны.

VitD и его рецепторы обнаружены в тканях таких древних организмов, как криль и фитопланктон, сохранившиеся без изменений как минимум 750 млн лет [13], а также идентифицированы у высших наземных позвоночных, обладающих кальцинированным скелетом, в том числе у людей [14]. VitD фотосинтезируется в коже или образуется в результате потребления питательных веществ и метаболизируется дважды,

связываясь с ядерным рецептором VitD (VDR) [15, 16]. Ферменты, участвующие в метаболизме, принадлежат к группе гидроксилаз цитохрома P450, которые можно найти у эукариот, бактерий, грибов и растений. В печени человека первое гидроксилирование VitD на C-25 осуществляется митохондриальными ферментами 25-гидроксилазы в генах, принадлежащих семейству цитохромов P450 (CYP27A1 [17] и / или CYP2R1) [18]. Неактивный метаболит 25-(ОН)-витамина D3 (25-(ОН)D3) дополнительно гидроксилируется в положении 1 по митохондриальному цитохрому P450 фермента 25-гидроксивитамин-D-1α-гидроксилазы (название гена: CYP27B1) и превращается в биоактивный 1α,25-дигидроксивитамин D (1,25-(ОН)2D3) в проксимальных канальцах почек [19]. Многие другие типы клеток, включая эпителиальные клетки легких, также тропны к выполнению этой реакции [20]. Вероятно, поэтому в многочисленных исследованиях показана корреляция низкого уровня VitD в крови и нарушения легочных функций с повышенной частотой воспаления и исходом в осложнения (астма, ХОБЛ, муковисцидоз и проч.) за счет ингибирующего действия на процесс воспаления. Отмечается эффект усиления врожденного иммунного ответа путем воздействия на функции дендритных клеток, моноцитов / макрофагов, Т- и В-клеток, а также структурных эпителиальных клеток (рис. 2) [21].

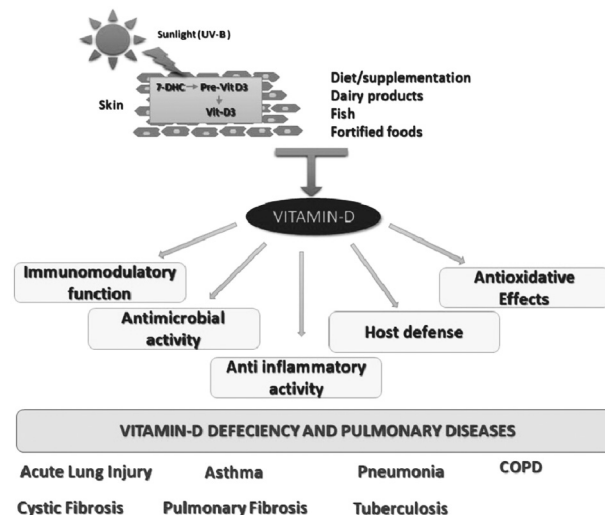


Рис. 2. Биологические эффекты воздействия витамина D в организме человека (по [21])

Активный метаболит витамина D – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(ОН)2D) укрепляет целостность слизистого барьера, способствует уничтожению патогенов (за счет индукции антимикробных пептидов)

и модуляции воспаления и иммунных ответов [22]. Дефицит VitD ассоциирован с различными вариантами патологии: сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнью Альцгеймера и мышечной миопатией, а также с иммунными заболеваниями (сахарный диабет I типа, рассеянный склероз, колит, псориаз, хронические заболевания легких) и с развитием ЗНО [9, 23]. Ряд исследователей полагает, что низкие уровни VitD в 50% случаев ассоциированы с повышенным риском развития ЗНО толстой кишки, простаты или молочной железы [24, 25]. В исследовании 2010 г. методом случай-контроль показано, что подпороговые уровни VitD обратно коррелируют с риском колоректального ЗНО [26].

В отношении взаимодействия VitD с ЗНО легких ситуация остается спорной. В доклинических моделях на животных, использующих канцероген (NNK)-индуцированный канцерогенез легких, применение 1,25(OH)₂D₃ привело к замедленному росту легочной опухоли [27]. Полиморфизм гена VDR, по-видимому, является фактором риска развития ЗНО легких [28], поскольку низкие уровни VitD оказались фактором риска ЗНО легких только в подгруппах женщин и молодых мужчин [29]. В немногочисленных работах показано, что у стационарных пациентов с диагностированным ЗНО легких не отмечено влияния уровня VitD на показатель общей выживаемости [30].

Вероятную взаимосвязь дефицита VitD и ЗНО легких предполагали многие зарубежные авторы в начале 2000-х годов [31]. По результатам исследования Инициативной группы по охране здоровья женщин, потребление VitD было значимо связано со снижением риска ЗНО легких среди никогда не куривших (ОР 0,37 для C800 против 100 МЕ / день; 95% ДИ 0,18–0,77) и среди участников, принимавших препараты кальция/VitD [32].

В когортном исследовании эффективности каротина и ретинола (CARET) прием VitD связывали с более низким риском прогрессии немелкоклеточного ЗНО легких у бывших курильщиков (ОР 0,36, 95% ДИ 0,13–0,96): у участников CARET (ОР 0,56, 95% ДИ 0,32–0,99) и среди людей, получавших высокие концентрации витамина А (ОР 0,46, 95% ДИ 0,23–0,91) [33]. Эти наблюдения предполагают, что VitD как часть матрицы других питательных веществ может играть важную роль.

В исследовании М. Aguirre и соавт. (2016) низкие уровни 25(OH)D были обнаружены у 97,5% стационарных пациентов с ЗНО молочной железы, легких и колоректальным раком, с тяжелым дефицитом (<20 нг/мл) у 77,2% и легким дефицитом (20–30 нг/мл) в 20,4% [34]. У пациентов, получавших химио/гормональную терапию, средний уровень 25(OH)D составил 15,3 нг/мл (диапазон 4,1–103,6 нг/мл), а у пациентов, находившихся на поддерживающей терапии – 17,1 нг/мл (диапазон 7,4–58,5 нг/мл); $p = 0,1944$. Таким образом, статистических различий дефицита VitD среди пациентов с указанными видами опухолей не получено.

Констатирован рост случаев ЗНО легких, мочевого пузыря, молочной и поджелудочной желез, колоректального рака, ЗНО пищевода, полости рта, яичников, рака кожи и уровня смертности от ЗНО желудка в странах с низким уровнем ультрафиолетового излучения солнечного света [35]. Авторы объясняют данный эффект воздействием vitD и ультрафиолета на ряд генов человека (рис. 3). Авторами высказано предположение о возможной роли дефицита vitD в прогрессировании ЗНО, развитие которых связано с выработкой этого витамина в коже и с сопутствующим воспалением.

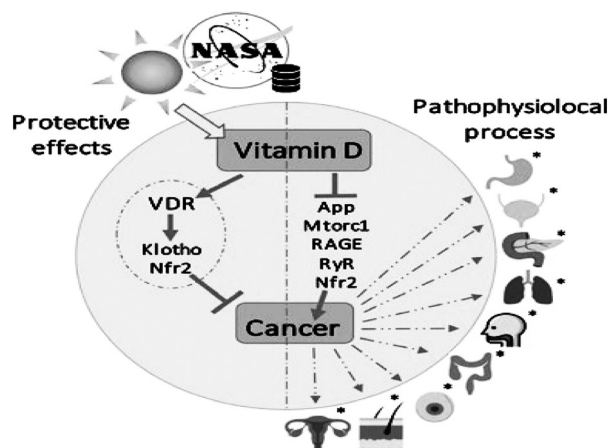


Рис. 3. Взаимодействие VitD с белками-предшественниками амилоида и рецепторами риадиноина, мишени рапамицинового комплекса у млекопитающих и рецептором конечных продуктов гликирования (худший прогноз рака) (по [35])

По результатам недавних исследований McFarland D.C. и соавт. (2020), у пациентов с ЗНО легких отмечена комбинация проявлений депрессии и дефицита VitD, что имеет определенное прогностическое значение [36]. В ходе исследования контингента пациентов с метастатическим ЗНО легких проведена стратификация уровня VitD (нет дефицита ≥ 30 нг/мл; легкая недостаточность 20–29 нг/мл; от средней до тяжелой <20 нг/мл) и измерение уровня депрессии с помощью Госпитальной шкалы тревожности и депрессии (HADS-D). Дефицит VitD выявлен в половине выборки и был ассоциирован с выраженной депрессией (HADS-D ≥ 8) ($\chi^2=4,35$, $p<0,001$), с учетом возраста, пола и воспаления ($\beta=-0,21$, $p=0,03$), что в итоге сопровождалось худшей выживаемостью (HR1,5, $p=0,04$).

В метаанализе 10 проспективных исследований сообщено о значительном снижении (ОР 0,95, ДИ 95%; 0,91–0,99) риска ЗНО легких на каждые 10 нмоль/л приращения концентрации 25(OH)D, но неоднородность между исследованиями была большой, поэтому использованы нелинейные методы статистического анализа [37]. Используя комплексное исследование методом менделевской рандомизации, обнаружено мало доказательств линейных причинно-следственных связей между генетическими детерминантами концентрации циркулирующего VitD и риском ЗНО легких, однако авторы не



исключают причинно-следственных клинически значимых эффектов небольшой степени.

Итак, значение витамина D в организме человека трудно переоценить. Национальные и международные фонды остеопороза и Американское гериатрическое общество выбрали для определения достаточности VitD уровень 25(OH)D в крови не менее 30 нг/мл [38], а Эндокринное общество США рекомендует предпочтительный диапазон 40–60 нг/мл – уровень, которого, вероятно, достигли наши предки-охотники, подвергаясь воздействию солнечного света. Организм обладает огромной способностью вырабатывать VitD: воздействие на половину взрослого тела примерно 50 % солнечного света, способного вызвать легкий солнечный ожог через 24 часа, эквивалентно ежедневному употреблению примерно 5 000 МЕ витамина D [39], что согласуется с наблюдениями пастухов масаев, которые поддерживали в крови уровень 25(OH)D 40–50 нг/мл [40]. Для достижения и поддержания этого уровня взрослому требуется ежедневно принимать 4000–5000 МЕ VitD [41]. Таким образом, уровень VitD в крови на предпочтительном уровне 40–60 нг/мл может быть достигнут путем увеличения использования добавок VitD, а также за счет разумного пребывания на солнце. Западные ученые признают, что нет необходимости проверять уровень VitD у каждого человека, гораздо эффективнее, с точки зрения затрат, обогатить пищевые продукты этим витамином [42, 43], в особенности, у пациентов перенесших хирургическое лечение органов желудочно-кишечного тракта или лиц с нарушениями метаболизма этого витамина. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования по сопоставлению высоких доз VitD с клиническими исходами ЗНО разных локализаций [44]. Многие авторы до сих пор рекомендуют больным ЗНО дозировать уровни витамина в период активного лечения и корректировать их при необходимости [45].

Группой разработчиков современной теории канцерогенеза ЗНО легких, во главе с Herr C. (2011) обнаружено, что дефицит VitD не является независимым фактором риска ЗНО легких, за исключением определенных подгрупп населения [8]. В свою очередь, Davis C. и Dwyer J. (2007) пришли к выводу о снижении на 15 % смертности от ЗНО легких среди пациентов без дефицита VitD [46].

В метаанализе Chowdhury, et al., включившем более 120 000 случаев, относительный риск смертности от ЗНО составил 1,25 (95 % ДИ 1,10–1,43) среди пациентов с дефицитом Vit D. Риск был повышен в исследованиях как первичной (ОР 1,14, 95 % ДИ 1,01–1,29), так и вторичной (ОР 1,59, 95 % ДИ 1,17–2,16) профилактики ЗНО [47]. Morton, et al. обнаружили распространенность дефицита VitD у онколо-

гических больных в 49 % случаев, у большинства из которых выявлены метастазы [48].

Hauser, et al. сообщили о распространенности дефицита VitD в 68 % случаев у онкологических больных в Кливленде, без выраженных различий в уровне VitD у пациентов с ЗНО легких, молочной железы и колоректальным раком [49]. В то же время, Holick M.F. отмечал высокую распространенность дефицита VitD среди больных ЗНО легких на уровне 97,5 %: концентрация витамина ниже 20 нг/мл констатирована у 77,2 % пациентов [9].

Недостаток сведений о прямой взаимосвязи дефицита VitD и развития ЗНО легких пока представляются малоубедительными из-за отсутствия результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [50, 51, 52]. Большинство этих РКИ пока не разработаны для определения вероятности профилактики рака на основе vitD, в качестве первичной конечной точки, и ограничены низкой статистической мощностью [37].

Ассоциация дефицита VitD и канцерогенеза легочной ткани представлена в ряде исследований зарубежных ученых, однако данные разнородны и требуют уточнения в крупных РКИ. В нескольких исследованиях показано, что коррекция пищевого рациона с добавлением препаратов на основе VitD у больных хроническими заболеваниями легких (астма, ХОБЛ, муковисцидоз) и у пациентов с метастатическими карциномами легких способно улучшить качество жизни и прогноз ЗНО.

Как следует из данных, приведенных выше, жители России преимущественно испытывают дефицит VitD, что в сочетании с низкой инсоляцией во многих регионах и высокими показателем смертности от ЗНО легких, ассоциированным с сывороточным уровнем витамина D в крови, заставляет, как минимум задуматься. Жители ряда регионов Российской Федерации постоянно проживают на значительной территории, расположенной в зоне скудной инсоляции – например, в Дальневосточном федеральном округе. Дефицит витамина D в сочетании с климатическими условиями и воспалением легочной ткани, может обуславливать развитие ЗНО легких, с высокими показателями смертности населения в трудоспособном возрасте.

Необходимы хорошо спланированные исследования для изучения механизмов, лежащих в основе влияния 25(OH)D на профилактику развития ЗНО легких и для определения того, сможет ли использование добавок витамина D уменьшить вероятность ЗНО легких среди групп высокого риска с низкой концентрацией 25(OH)D? Данное направление нуждается в дополнительном научном осмыслении.

Список источников

1. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – № 4 (2). – С. 8-25. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 239 с.



3. Старцев В.Ю., Голубев С.В. Роль дефицита витамина D(25)ОН в развитии злокачественных новообразований легких // Материалы XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань, 27-29 апреля 2022. – С. 134.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. American Cancer Society; 2018.
5. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences // J Am Geriatr Soc. – 2014. – № 62. – P. 147.
6. Aguirre M., Manzano N., Salas Y., Angel M., et al. Vitamin D deficiency in patients admitted to the general ward with breast, lung, and colorectal cancer in Buenos Aires // Argentina Arch Osteoporos. – 2016. – № 11:4. DOI: 10.1007/s11657-015-0256-x.
7. Ahmad S., Arora S., Khan S., Mohsin M., et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases // J Nutr Biochem. – 2021. – № 90:108571. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108571.
8. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: ameta-analysis of randomized controlled trials // Arch Intern Med. – 2007. – № 167. – P. 1730-1737.
9. Baggerly C., Cuom R., French C., Garland C., et al. Sunlight and vitamin D: necessary for public health // J Am Coll Nutr. – 2015. – № 34 (4). – P. 359-365.
10. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M., Crisp T.M., et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // Proc Natl Acad Sci USA. – 1988. – № 85. – P. 3294-3298.
11. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2018. – № 68. – P. 394-424.
12. Camara A.B., Brandao I.A. The Role of Vitamin D and Sunlight Incidence in Cancer // Anticancer Agents Med Chem. – 2019. – № 19 (11). – P. 1418-1436. DOI: 10.2174/1389557519666190312123212.
13. Chen G.C., Zhang Z.L., Wan Z., Wang L., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis // Cancer Causes Control. – 2015. – № 26. – P. 1719-1728. DOI: 10.1007/s10552-015-0665-6.
14. Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., Mangelsdorf D.J., et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D25-hydroxylase // Proc Natl Acad Sci USA. – 2004. – № 101. – P. 7711-7715.
15. Cheng T.Y., Lacroix A.Z., Beresford S.A., Goodman G.E., et al. Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women's Health Initiative // Am J Clin Nutr. – 2013. – № 98. – P. 1002-1011.
16. Cheng T.Y., Goodman G.E., Thornquist M.D., Barnett M.J., et al. Estimated intake of vitamin D and its interaction with vitamin A on lung cancer risk among smokers // Int J Cancer. – 2014. – № 135. – P. 2135-2145.
17. Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A., Oliver-Williams C., et al. Vitamin D and risk of cause-specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort studies and randomised intervention studies // BMJ. – 2014. – № 348. – P. 1903.
18. Chung M., Lee J., Terasawa T., Lau J., et al. 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. – № 155. – P. 827-838.
19. Davis C., Dwyer J. The «Sunshine Vitamin»: benefits beyond bone // J Natl Cancer Inst. – 2007. – № 99. – P. 1563-1565.
20. Dogan I., Onen H.I., Yurdakul A.S., Konac E., et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung cancer // Med Sci Monit. – 2009. – № 15. – P. 232-242.
21. Ekwari J.P., Zwicker J.D., Holick M.F., Giovannucci E., et al. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers // PLoS One. – 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0111265.520.
22. Felton S.J., Cooke M.S., Kift R., et al. Concurrent beneficial (vitamin D production) and hazardous (cutaneous DNA damage) impact of repeated low-level summer sunlight exposures // Br J Dermatol. – 2016. – № 175. – P. 1320-1328.
23. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective // Ann Epidemiol. – 2009. – № 19. – P. 468-483.
24. Goldblatt H., Soames K.M. The Supplementary Value of Light Rays to a Diet Graded in its Content of Fat-Soluble Organic Factor // Biochem J. – 1923. – № 17. – P. 622-629.
25. Goodwin P. Vitamin D in cancer patients. Above all, do no harm // J Clin Oncol. – 2009. – № 27. – P. 2117-2119.
26. Hansdottir S., Monick M.M., Hinde S.L., Lohan N., et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense // J Immunol. – 2008. – № 181. – P. 7090-7099.
27. Hauser K., Walsh D., Shrotriya S., Karafa M. Low 25-hydroxyvitamin D levels in people with a solid tumor cancer diagnosis: the tip of the iceberg? Support Care Cancer. – 2014. – № 22. – P. 1931-1939.
28. Heist R.S., Zhou W., Wang Z., Liu G., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms, and survival in advanced non-small-cell lung cancer // J Clin Oncol. – 2008. – № 26. – P. 5596-5602.
29. Herr C., Greulich T., Koczulla R.A., Meyer S., et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection and cancer // Respiratory Research. – 2011. – № 12. – P. 31.



30. Holick M.F. Biologic effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared, and vitamin D for health // *Anticancer*. – 2016. – № 36. – P. 1345-1356.
31. Holick M.F. Evolution and function of vitamin D // *Recent Results Cancer Res*. – 2003. – № 164. – P. 3-28.
32. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2017. – № 18. – P. 153-165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
33. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*. – 2007. – № 357. – P. 266-281.
34. Janssens W., Lehouck A., Carremans C., Bouillon R., et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2009. – № 179. – P. 630-636.
35. Jenab M., Bueno-de-Mesquita H.B., Ferrari P., van Duijnhoven F.J., et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study // *BMJ*. – 2010. – № 340: b5500.
36. Kilkkinen A., Knekt P., Heliovaara M., Rissanen H., et al. Vitamin D status and the risk of lung cancer: a cohort study in Finland // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. – 2008. – № 17. – P. 3274-3278.
37. Lazzeroni M., Serrano D., Pilz S., Gandini S. Vitamin D supplementation and cancer: review of randomized controlled trials // *Anticancer Agents Med Chem*. – 2013. – № 13. – P. 118-125.
38. Luxwolda M.F., Kuipers R.S., Kema I.P., Dijck-Brouwer D.A., Muskiet F.A. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l // *Br J Nutr*. – 2012. – № 108 (9). – P. 1557-1561.
39. Manson J.E., Bassuk S.S. Vitamin D research and clinical practice: at a crossroads // *JAMA*. – 2015. – № 313. – P. 1311-1312.
40. McCollum E.V., Pitz W., Simmonds N., Becker J.E., et al. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925 // *J Biol Chem*. – 2002. – № 277: E8.
41. McFarland D.C., Fernbach M., Breitbart W.S., Nelson C. Prognosis in metastatic lung cancer: vitamin D deficiency and depression—a cross-sectional analysis // *BMJ Support Palliat Care*. – 2020. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002457.
42. Mernitz H., Smith D.E., Wood R.J., Russell R.M., Wang X.D. Inhibition of lung carcinogenesis by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and 9-cis retinoic acid in the A/J mouse model: evidence of retinoid mitigation of vitamin D toxicity // *Int J Cancer*. – 2007. – № 120. – P. 1402-1409.
43. Morton A., Hardy J., Morton A., Tapuni A., et al. Vitamin D deficiency in patients with malignancy in Brisbane // *Support Care Cancer*. – 2014. – № 22. – P. 2223-2227.
44. Negri A.L. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D₃ complex. *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – № 11. – P. 510-515.
45. Ramnath N., Kim S., Christensen P.J. Vitamin D and lung cancer // *Expert Rev Respir Med*. – 2011. – № 5 (3). – P. 305-309. DOI: 10.1586/ers.11.31.
46. Sawada N., Sakaki T., Ohta M., Inouye K. Metabolism of vitamin D(3) by human CYP27A1 // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2000. – № 273. – P. 977-984.
47. Steenbock H. The Induction of Growth Promoting and Calcifying Properties in a Ration by Exposure to Light // *Science*. – 1924. – № 60. – P. 224-225.
48. Schrupp J.A., van der Does A.M., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 1433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.0143.
49. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis // *Arch Biochem Biophys*. – 2008. – № 473. – P. 225-230.
50. Tzilas V., Bouros E., Barbayianni I., Karampitsakos T., et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2019. – № 55. – P. 17-24. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.003.
51. Wang W., Hu W., Xue S., Chen Q., et al. Vitamin D and Lung Cancer; Association, Prevention, and Treatment // *Nutr Cancer*. – 2020. – № 23. – P. 1-13. DOI: 10.1080/01635581.2020.1844245.
52. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis // *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. – 2016. – № 11. – P. 2597-3607. DOI: 10.2147/COPD.S101382.

References

1. Zaridze D.G., Maksimovich D.M. Prevention of malignant neoplasms // *Advances in Molecular Oncology*. – 2017. – Vol. 4 (2). – P. 8-25. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25>.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2019 / Ed. by A.D. Kuprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. – P.A. Hertsen MORC of the FSBI «National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia», 2020. – 239 p.



3. Startsev V. Yu., Golubev S.V. The role of vitamin D (25)OH deficiency in the development of malignant neoplasms of the lungs. Materials of the XIII Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasian countries. – Kazan, April 27-29, 2022. – P. 134.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. American Cancer Society; 2018.
5. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences // *J Am Geriatr Soc.* – 2014. – № 62. – P. 147.
6. Aguirre M., Manzano N., Salas Y., Angel M., et al. Vitamin D deficiency in patients admitted to the general ward with breast, lung, and colorectal cancer in Buenos Aires // *Argentina Arch Osteoporos.* – 2016. – № 11:4. DOI: 10.1007/s11657-015-0256-x.
7. Ahmad S., Arora S., Khan S., Mohsin M., et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases // *J Nutr Biochem.* – 2021. – № 90:108571. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108571.
8. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: ameta-analysis of randomized controlled trials // *Arch Intern Med.* – 2007. – № 167. – P. 1730-1737.
9. Baggerly C., Cuom R., French C., Garland C., et al. Sunlight and vitamin D: necessary for public health // *J Am Coll Nutr.* – 2015. – № 34 (4). – P. 359-365.
10. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M., Crisp T.M., et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1988. – № 85. – P. 3294-3298.
11. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – № 68. – P. 394-424.
12. Camara A.B., Brandao I.A. The Role of Vitamin D and Sunlight Incidence in Cancer // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2019. – № 19 (11). – P. 1418-1436. DOI: 10.2174/1389557519666190312123212.
13. Chen G.C., Zhang Z.L., Wan Z., Wang L., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis // *Cancer Causes Control.* – 2015. – № 26. – P. 1719-1728. DOI: 10.1007/s10552-015-0665-6.
14. Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., Mangelsdorf D.J., et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D25-hydroxylase // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2004. – № 101. – P. 7711-7715.
15. Cheng T.Y., Lacroix A.Z., Beresford S.A., Goodman G.E., et al. Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women's Health Initiative // *Am J Clin Nutr.* – 2013. – № 98. – P. 1002-1011.
16. Cheng T.Y., Goodman G.E., Thornquist M.D., Barnett M.J., et al. Estimated intake of vitamin D and its interaction with vitamin A on lung cancer risk among smokers // *Int J Cancer.* – 2014. – № 135. – P. 2135-2145.
17. Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A., Oliver-Williams C., et al. Vitamin D and risk of causespecific death: systematic review and meta-analysis of observation-al cohort studies and randomised intervention studies // *BMJ.* – 2014. – № 348. – P. 1903.
18. Chung M., Lee J., Terasawa T., Lau J., et al. 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.* – № 155. – P. 827-838.
19. Davis C., Dwyer J. The «Sunshine Vitamin»: benefits beyond bone // *J Natl Cancer Inst.* – 2007. – № 99. – P. 1563-1565.
20. Dogan I., Onen H.I., Yurdakul A.S., Konac E., et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung cancer // *Med Sci Monit.* – 2009. – № 15. – P. 232-242.
21. Ekwaru J.P., Zwicker J.D., Holick M.F., Giovannucci E., et al. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers // *PLoS One.* – 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0111265.520.
22. Felton S.J., Cooke M.S., Kift R., et al. Concurrent beneficial (vitamin D production) and hazardous (cutaneous DNA damage) impact of repeated low-level summer sunlight exposures // *Br J Dermatol.* – 2016. – № 175. – P. 1320-1328.
23. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective // *Ann Epidemiol.* – 2009. – № 19. – P. 468-483.
24. Goldblatt H., Soames K.M. The Supplementary Value of Light Rays to a Diet Graded in its Content of Fat-Soluble Organic Factor // *Biochem J.* – 1923. – № 17. – P. 622-629.
25. Goodwin P. Vitamin D in cancer patients. Above all, do notharm // *J Clin Oncol.* – 2009. – № 27. – P. 2117-2119.
26. Hansdottir S., Monick M.M., Hinde S.L., Lohan N., et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense // *J Immunol.* – 2008. – № 181. – P. 7090-7099.
27. Hauser K., Walsh D., Shrotriya S., Karafa M. Low 25-hydroxyvitamin D levels in people with a solid tumor cancer diagnosis: the tip of the iceberg? *Support Care Cancer.* – 2014. – № 22. – P. 1931-1939.
28. Heist R.S., Zhou W., Wang Z., Liu G., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms, and survival in advanced non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* – 2008. – № 26. – P. 5596-5602.
29. Herr C., Greulich T., Koczulla R.A., Meyer S., et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection and cancer // *Respiratory Research.* – 2011. – № 12. – P. 31.



30. Holick M.F. Biologic effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared, and vitamin D for health // *Anticancer*. – 2016. – № 36. – P. 1345-1356.
31. Holick M.F. Evolution and function of vitamin D // *Recent Results Cancer Res*. – 2003. – № 164. – P. 3-28.
32. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2017. – № 18. – P. 153-165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
33. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*. – 2007. – № 357. – P. 266-281.
34. Janssens W., Lehouck A., Carremans C., Bouillon R., et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2009. – № 179. – P. 630-636.
35. Jenab M., Bueno-de-Mesquita H.B., Ferrari P., van Duijnhoven F.J., et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study // *BMJ*. – 2010. – № 340: b5500.
36. Kilkkinen A., Knekt P., Heliovaara M., Rissanen H., et al. Vitamin D status and the risk of lung cancer: a cohort study in Finland // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. – 2008. – № 17. – P. 3274-3278.
37. Lazzeroni M., Serrano D., Pilz S., Gandini S. Vitamin D supplementation and cancer: review of randomized controlled trials // *Anticancer Agents Med Chem*. – 2013. – № 13. – P. 118-125.
38. Luxwolda M.F., Kuipers R.S., Kema I.P., Dijck-Brouwer D.A., Muskiet F.A. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l // *Br J Nutr*. – 2012. – № 108 (9). – P. 1557-1561.
39. Manson J.E., Bassuk S.S. Vitamin D research and clinical practice: at a crossroads // *JAMA*. – 2015. – № 313. – P. 1311-1312.
40. McCollum E.V., Pitz W., Simmonds N., Becker J.E., et al. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925 // *J Biol Chem*. – 2002. – № 277: E8.
41. McFarland D.C., Fernbach M., Breitbart W.S., Nelson C. Prognosis in metastatic lung cancer: vitamin D deficiency and depression—a cross-sectional analysis // *BMJ Support Palliat Care*. – 2020. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002457.
42. Mernitz H., Smith D.E., Wood R.J., Russell R.M., Wang X.D. Inhibition of lung carcinogenesis by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and 9-cis retinoic acid in the A/J mouse model: evidence of retinoid mitigation of vitamin D toxicity // *Int J Cancer*. – 2007. – № 120. – P. 1402-1409.
43. Morton A., Hardy J., Morton A., Tapuni A., et al. Vitamin D deficiency in patients with malignancy in Brisbane // *Support Care Cancer*. – 2014. – № 22. – P. 2223-2227.
44. Negri A.L. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D₃ complex. *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – № 11. – P. 510-515.
45. Ramnath N., Kim S., Christensen P.J. Vitamin D and lung cancer // *Expert Rev Respir Med*. – 2011. – № 5 (3). – P. 305-309. DOI: 10.1586/ers.11.31.
46. Sawada N., Sakaki T., Ohta M., Inouye K. Metabolism of vitamin D(3) by human CYP27A1 // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2000. – № 273. – P. 977-984.
47. Steenbock H. The Induction of Growth Promoting and Calcifying Properties in a Ration by Exposure to Light // *Science*. – 1924. – № 60. – P. 224-225.
48. Schruppf J.A., van der Does A.M., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 1433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.0143.
49. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis // *Arch Biochem Biophys*. – 2008. – № 473. – P. 225-230.
50. Tzilas V., Bouros E., Barbayianni I., Karampitsakos T., et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2019. – № 55. – P. 17-24. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.003.
51. Wang W., Hu W., Xue S., Chen Q., et al. Vitamin D and Lung Cancer; Association, Prevention, and Treatment // *Nutr Cancer*. – 2020. – № 23. – P. 1-13. DOI: 10.1080/01635581.2020.1844245.
52. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis // *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. – 2016. – № 11. – P. 2597-3607. DOI: 10.2147/COPD.S101382.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 21.03.2022.

The article was accepted for publication 21.03.2022.