

МРНТИ 76.29.49

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D КАК ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

О.А. Громова¹, И.Ю. Торшин¹, Д.Р. Кайдарова², О.В. Шатковская², В.Н. Локшин³, Ш.К. Кармбаева³

¹ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики
Россия, Москва

²Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (КазНИИОиР).

³Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта, витамин D также характеризуется противовирусным действием. Увеличивая экспрессию интерферона-альфа, кателецидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врождённого противовирусного иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусных гепатитов, респираторных инфекций и вируса папилломы человека (ВПЧ). Противовирусные эффекты витамина D также важны для повышения эффективности профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: Витамин D, вирус папилломы человека, рак шейки матки, Детрифлор

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (далее – РШМ) занимает второе место в мире среди злокачественных опухолей у женщин и уступает только раку молочной железы. Ежегодно в мире регистрируется около 500 тысяч новых случаев РШМ, что составляет 14,2% от случаев всех злокачественных новообразований у женщин.

Рак шейки матки является значимой проблемой и для здравоохранения Республики Казахстан (далее – РК). По данным Национального канцер – регистра «Электронный регистр онкологических больных», в 2017 году в РК было зарегистрировано 1842 новых случая заболевания, что составляет 10,5% от всех злокачественных опухолей среди женщин и 45,7% от злокачественных новообразований женской половой сферы.

Внедрение цитологического скрининга в РК с 2008 года и улучшение качества диагностики позволили повысить выявляемость РШМ I-II стадии с 76,3% в 2008 г. до 84,6% в 2017 г. и снизить смертность от РШМ с 7,7 на 100 тыс населения до 6,2‰ [1]. Однако частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров неуклонно растёт, уровень снижения смертности является недостаточным для результативного скрининга. Это связано с тем, что основной метод скрининга – цитологическое исследование с окраской по Папаниколау имеет чувствительность до 60%.

В настоящее время этиологическая роль вируса папилломы человека (далее – ВПЧ) высокого риска в развитии РШМ является доказанной. Высокая прогностическая значимость ВПЧ диктует необходимость включения ВПЧ тестирования в скрининг РШМ и приведения

национального скрининга в Республике Казахстан в соответствии с международными стандартами. Многие страны перешли на ВПЧ ориентированный скрининг, который рекомендован ВОЗ и ведущими экспертными международными организациями.

Согласно проведенным исследованиям на территории четырех регионов РК, получен 681 положительный результат на тестирование ВПЧ у 2408 женщин. Общая распространённость ВПЧ составила 28,3%.

Кроме основной причины заболевания, воздействие на эпителий шейки матки онкогенных штаммов ВПЧ к факторам способствующим развитию заболевания относят [1] неблагоприятное изменение системы питания (недостаток эссенциальных микронутриентов, избыток насыщенных жиров, простых углеводов, продуктов гликации и др.), [2] воздействие ксенобиотиков (экзотоксикантов): пищевые красители, усилители и имитаторы вкуса, разрыхлители, эмульгаторы и стабилизаторы, усилители вкуса и запаха, антибиотики, используемые в пищевой промышленности (E710-E713), продукты бытовой химии, экологические загрязнители и др., [3] возрастающий стресс и гиподинамия. Сниженная обеспеченность организма человека витамином D и другими микронутриентами усугубляет отрицательное действие ВПЧ и экзотоксикантов.

Витамин D – комплексный регулятор врождённого и приобретённого иммунитета. Поэтому, недостаточность витамина D снижает антибактериальный и противовирусный иммунитет и стимулирует развитие патологий, ассоциированных с хроническим системным воспалением (атопический дерматит, ревматоидный артрит, вос-

палительное заболевание кишечника, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и сепсис). Результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что возникающие на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление и нарушения врождённого иммунитета существенно снижают резистентность организма к туберкулёзу, хроническому бронхиту, и к вирусным заболеваниям (вирусным гепатитам, острым респираторным заболеваниям, папилломовирусной инфекции) [2]. Таким образом, обеспеченность витамином D может существенно влиять на иммунитет, в т.ч. на противовирусную защиту организма.

Противодействие инфекционным заболеваниям весьма важно в акушерско-гинекологической практике. В частности, вирусные и бактериальные заболевания, на фоне недостаточного уровня витамина D [3], повышают риск развития опухолей эндометрия, яичников и шейки матки. Кроме того, иммуномодулирующее, антипролиферативное, проапоптотическое, антиангиогенное, противовоспалительное и противоопухолевое действие витамина D [4], обнаруженное в фундаментальных и клинических исследованиях, даёт дополнительную поддержку идее использования витамина D в профилактике и терапии различных «гинекологических» опухолей, в т.ч. РШМ.

В настоящей статье последовательно рассмотрены молекулярные основы противовирусного действия витамина D, результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на противовирусное действие витамина D против ВПЧ. Показано, что витамин D целесообразно использовать в профилактике и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D

Витамин D-индуцированные механизмы, связанные с противовирусной активностью, включают корректировку врождённого иммунного ответа (интерфероны), повышение уровней кателицидина (LL-37) и дефенсина и активацию специфических противовирусных микроРНК.

Витамин D усиливает эффект интерферона, уменьшая синтез вирусных белков в заражённых вирусами клетках. Например, в культуре гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита С, эффект 1,25(OH)D проявлялся в запуске генов, связанных с аутофагией вирусных частиц (GPR37, рецептор 37 G-белков, HIF1a – фактор, индуцируемый гипоксией и CCL20, хемокиновый лиганд-20) и подавлении интенсивности репликации вируса [5].

Одной из основ противовирусного действия витамина D является повышение экспрессии антимикробных пептидов LL-37 (кателицидин) и бета-дефенсина-2 [6], которые проявляют не только микробицидную, но, также, противогрибковую и противовирусную активность [7].

Антимикробный пептид кателицидин является неотъемлемым компонентом витамин-D-зависимого врождённого антимикробного иммунитета. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и в белковые оболочки вирусов и, приводя к

образованию пор, нарушают целостность микроорганизмов. Кроме того, проникая внутрь бактерий и вирусов, положительно заряженные антимикробные пептиды связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, что также стимулирует гибель и бактерий, и вирусов.

Обработка моноцитов в культуре посредством биологически активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамин-D3) дозозависимо повышала экспрессию мРНК антимикробного пептида кателицидина в 48...140 раз, причем повышение экспрессии гена кателицидина коррелировало с повышенной экспрессией белка кателицидина [8]. В клиническом исследовании установлена корреляция между уровнем 25-гидроксивитамина D и уровнями кателицидина в плазме крови (фактор корреляции 0,45, $p=0.05$) [9]. Более высокие уровни кателицидина в плазме существенно (в 3.7 раза) снижают риск смерти от инфекции у пациентов с диализом [10].

Витамин D *повышает экспрессию определённых микроРНК, которые проявляют противовирусные и онкопротекторные свойства*. Напомним, что микроРНК представляют собой короткие специфические фрагменты РНК, которые ассоциируются с матричной РНК для синтеза того или иного белка и осуществляют тонкую настройку экспрессии этого белка. Иначе говоря, посредством микроРНК синтезируется столько молекул белка, сколько нужно для потребностей клетки. Как недостаточный, так и избыточный синтез белков может приводить к развитию опухолей.

Витамин D и активированные им микроРНК (в частности, miR155 и miR146) тормозят экспрессию целевых специфических белков, ассоциированных с формированием избыточного воспаления (толл-рецепторы TLR2/4, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, NF- κ B, IKK, SOCS1 [11]. Активная форма витамина, 1,25(OH)D, потенцирует ингибирующее действие микроРНК-130a при репликации вируса гепатита С [5], повышающего риск опухолевых процессов в печени в десятки раз. Фундаментальные исследования показали, что воздействие витамина D на иммунитет также осуществляется посредством регуляции деления Т-хелперных лимфоцитов, дифференцирования В-клеток, секреции интерферона и других цитокинов, что способствует снижению избыточного воспаления [1].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ДРУГИХ ВИРУСОВ

RS-вирусная инфекция снижает противовирусную и противоопухолевую защиту организма через негативное воздействие на метаболизм витамина D. При заражении клеток RS-вирусы уменьшают экспрессию рецептора витамина D (VDR) и увеличивают экспрессию фермента 1 β -гидроксилазы, которая инактивирует витамин D [10]. Витамин D способствует усилению противовирусной защиты клеток при участии противовирусного и антибактериального пептида кателицидина и активации сигнальных путей интерферона [11].

Поддерживая противовирусный иммунитет, *витамин D также снижает вызываемую RS-вирусом активацию провоспалительного фактора NF- κ B и соответствующих цитокинов в эпителии дыхательных путей*.

Витамин D индуцирует синтез белка IкВa, ингибитора фактора NF-kB и снижает вызываемую RSV активацию провоспалительных генов, управляемых NF-kB (IFN-бета, CXCL10 и др). Ингибирование NF-kB посредством аденовирусных частиц, содержащих IкВa имитировало эффекты витамина D. Таким образом, *витамин D уменьшает воспалительную реакцию на вирусные инфекции, не снижая, при этом, своего противовирусного действия* [12].

Мета-анализ 25 рандомизированных исследований (n=10933), проведенный с использованием данных об индивидуальных пациентах, показал, что *допации витамина D способствовали снижению риска инфицирования ОРЗ, в среднем, на 12% (О.Р. 0.88, 95% ДИ 0.81...0.96, P<0.001)*. При проведении анализа подгрупп пациентов было установлено, что среди пациентов, имевших более одного эпизода ОРЗ в год, риск повторного заболевания ОРЗ снижался на 20% при приеме витамина D (ОР 0.80, 95% 0.69 to 0.93, P=0.004) [13].

Активность ретровируса, ассоциированного со множественным склерозом и вируса Эпштейна-Барра, взаимосвязана с обеспеченностью витамином D пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом. В частности, установлена обратная корреляция между концентрацией ретровирусов и концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови (P<0.01) [14]. Напомним, что внутриутробное инфицирование плода вирусом Эпштейн-Барра ассоциировано с множественными пороками развития, в том числе несовместимыми с жизнью и повышением риска рождения ребёнка с детским церебральным параличом.

Недостаточность витамина D (25(OH)D<30 нг/мл) при трансплантации почек является независимым фактором риска увеличения частоты оппортунистических вирусных инфекций (*цитомегаловирусной инфекции и онкогенной полиомавирусной инфекции ВКV*), которая стимулирует развитие опухолей различной локализации). Значительно более низкая частота оппортунисти-

ческих вирусных инфекций отмечена в подгруппе с достаточными уровнями витамина D (12%), чем в подгруппе с недостаточностью витамина D (24 пациента, 38%, P<0.01) [15].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ

Кожные и генитальные папилломы – дерматологические изменения кожи и слизистых, вызываемые ВПЧ. Иммунотерапия, включающая вакцины против ВПЧ, а также вещества, косвенно стимулирующие иммунный ответ – циметидин, левамизол, препараты цинка и витамина D, в настоящее время занимают значительное место в лечении бородавок из-за низкой встречаемости побочных эффектов, простоты использования и достаточной эффективности [16].

В клиническом исследовании ВПЧ-инфекция и цервикальная интраэпителиальная неоплазия ассоциированы с недостаточностью витамина D3 (p=0.009). Учитывая доказанные противовоспалительные функции витамина D3, его недостаточность может быть возможной причиной персистенции ВПЧ [17]. Титры антител для разных штаммов ВПЧ были значительно выше среди пациенток с более низким 25(OH)D (<30 нг/мл) [18].

Цервикальная форма ВПЧ ассоциирована с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке (n=2353). После корректировки на возраст, этническую принадлежность, пол и т.д. риск инфицирования ВПЧ был повышен у женщин с глубоким дефицитом витамина (25(OH)D<12 нг/мл, ОР 2,90, 95% ДИ 1,32...6,38), с дефицитом витамина (12-19 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,08...4,45) и с недостаточным уровнем витамина (20-29 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,22...3,93) при сравнении с пациентами, которые имеют достаточный уровень 25(OH)D (>30 нг/мл) [19]. В среднем, риск инфицирования ВПЧ увеличивался на 14% при снижении уровня сыворотки 25(OH)D на каждые 10 нг/мл (ОР 1,14, 95% ДИ 1,02-1,27) (Рис. 1).

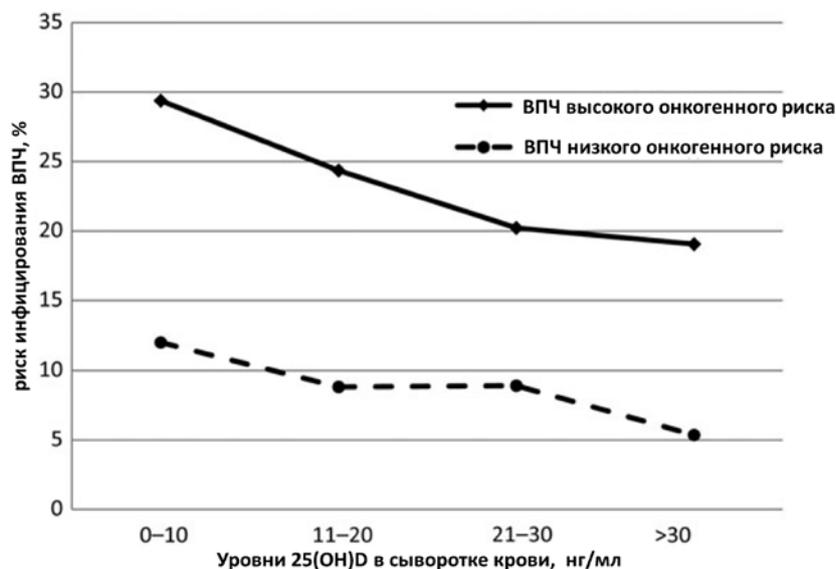


Рисунок 1 - Заболеваемость ВПЧ падает при возрастании уровней 25(OH)D в сыворотке крови.

В клиническом случае у пациентки с папилломой на правом указательном пальце была показана эффективность местного применения витамина D [20]. Пациентка А., 41 год, с врожденным заболеванием почек перенесла трансплантацию почки от умершего донора и находилась на иммунодепрессантной терапии (такролимус, мофетила микофенолят). Через 19 месяцев после трансплантации у пациентки образовалась папиллома на правом указательном пальце, которая выростала вновь и вновь, несмотря на многократную криотерапию и электрокоагуляцию. Местное лечение папилломы с использованием раствора 1,25(OH)D (0.5 мкг/сут) привело к полному излечению через 3 месяца.

ВИТАМИН D КАК НУТРИЕНТНАЯ ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

1,25-дигидроксивитамин-D3 ингибирует пролиферацию опухолевых клеток шейки матки путем подавления экспрессии онкогена рака шейки матки (HCCR-1) и увеличения экспрессии проапоптотического белка p21. Опухолевые клетки шейки матки (линия HeLaS3) культивировали в средах с различными концентрациями 1,25-дигидроксивитамина-D3, которые индуцировали остановку клеточного цикла на фазе G1. 1,25-дигидроксивитамин-D3 дозозависимо уменьшал экспрессию белка HCCR-1 посредством транскрипционной регуляции экспрессии гена HCCR-1 и повышенной экспрессии белка p21 и промоторной активности [21].

1,25-дигидроксивитамин-D3 увеличивает экспрессию онкопротективных микроРНК в клетках РШМ (линия SiHa). МикроРНК влияют на экспрессию многочисленных белков деления клетки. Поэтому, поддержание функции микроРНК играет важную роль для торможения возникновения развития опухолей. Показано, что 1,25-дигидроксивитамин-D3 регулирует экспрессию онкозащитных микроРНК miR-22, miR-296-3p и miR-498 [22].

Иммуногистохимический анализ рецептора витамина D (VDR) при цервикальной карциноме показал, что уровни экспрессии рецептора VDR повышены по сравнению с нормальной тканью шейки матки. Окрашивание на VDR было однородным, без визуальных различий между отдельными опухолевыми клетками. Умеренно-сильное окрашивание на VDR было обнаружено в 16 из 21 биопсий рака шейки матки независимо от того, экспрессировали ли эти опухоли цитокератин-10 или трансглутаминазу К. Повышенная экспрессия VDR является одним из

аспектов иммунного ответа организма на ВПЧ [23].

Делеция рецептора витамина D в эксперименте сенсibiliзирует эпителий к химически-индуцированному опухолегенезу. Данный эффект вполне понятен, т.к. 1,25-дигидроксивитамин-D3 является мощным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза в различных типах клеток, включая кератиноциты. У мышей, гомозиготных по делеции рецептора витамина VDR («VDR(-/-)»), пероральное введение канцерогена 7,12-диметилбензотрацена (ДМБА) вызывало развитие папиллом на всех участках тела со средней опухолевой нагрузкой в 5,3 папиллом/мышь. Никаких папиллом или каких-либо других поражений кожи не наблюдалось у мышей без делеции рецептора («VDR(+/+)»), соответствующих возрасту и полу [24].

Кожа мышей линии VDR(-/-) имела признаки гиперпролиферации уже начиная с 7-недельного возраста. Гиперпролиферация клеток кожи резко усиливалась после воздействия ДМБА. Без воздействия канцерогена, мыши VDR(-/-) не проявляли образования опухолей, но развивали прогрессирующий фенотип кожи, характеризующийся утолщенной морщинистой кожей, дермоидными кистами и длинными вьющимися когтями. Усиленная чувствительность мышей VDR(-/-) к химически индуцированному канцерогенезу кожи дает убедительные доказательства того, что нарушение сигнализации VDR предрасполагает к неоплазиям, вызываемым ВПЧ [24].

Гистопатологический анализ поражений кожи у мышей VDR(-/-) указал на наличие, в общей сложности, 94 опухолей кожи, которые развивались у мышей VDR(-/-) и которые были классифицированы по гистологическим подтипам (Рис. 2). Наиболее частые поражения кожи (40% всех опухолей) были сальными папилломами (рис. 2А), доброкачественными поражениями, которые связаны с волосяными фолликулами, сальными железами и межфолликулярной дермой. Следующим наиболее частым классом опухолей (25% поражений) были плоскоклеточные папилломы (Рис. 2Б), за которыми следовали фолликулярные папилломы (15% поражений, рис. 2В). Другие виды поражений, которые наблюдались гораздо реже, включали базально-клеточную карциному (рис. 2Г) и гемангиому (рис. 3Д). Пигментированные поражения, классифицированные как меланотические очаги, которые обычно не наблюдаются в коже мыши, часто наблюдались у мышей с делецией VDR(-/-) (11% поражений). Меланотические очаги (рис. 2Е) состояли из агрегатов сильно пигментированных клеток с плохо выраженными цитоплазматическими признаками [24].

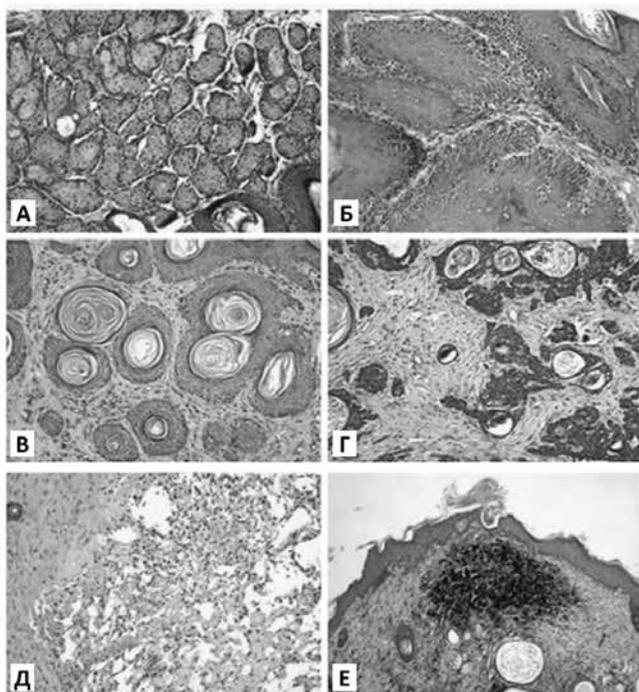


Рисунок 2 - Гистопатология поражений кожи, вызванных ДМБА, у мышей с делецией рецептора *VDR*(-/-). Участки опухолей кожи, окрашенные гематоксилином/эозином, были получены от мышей с делецией *VDR*(-/-) через 6 месяцев после воздействия ДМБА. (А) Поражения содержали преобладание хорошо дифференцированных сальных желез и были помечены сальными папилломами. (Б) Поражения, состоящие преимущественно из плоскоклеточных клеток, были помечены плоскими папилломами. (В) Преобладание abortивных волосяных фолликул, фолликулярные папилломы. (Г) Массы с базальными клетками, проросшими в дерму, были классифицированы как карциномы базальных клеток. (Д) Отдельные опухоли состояли из тонких капиллярных сетей (гемангиомы). (Е) Дermalные скопления меланина, содержащие макрофаги (меланотические очаги).

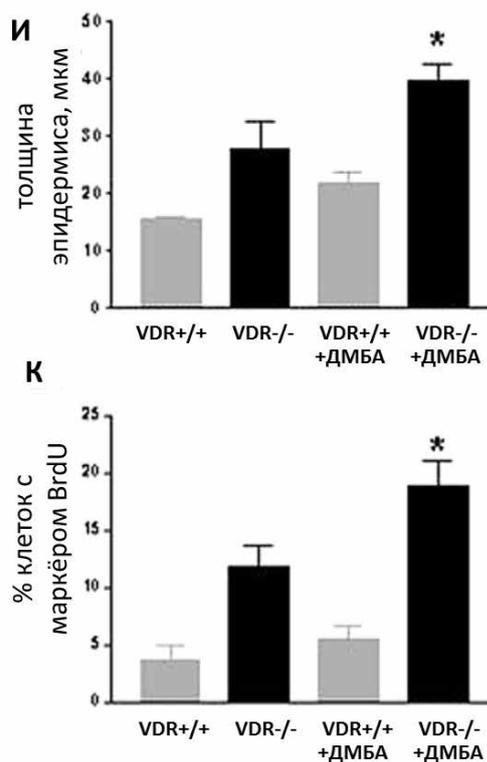
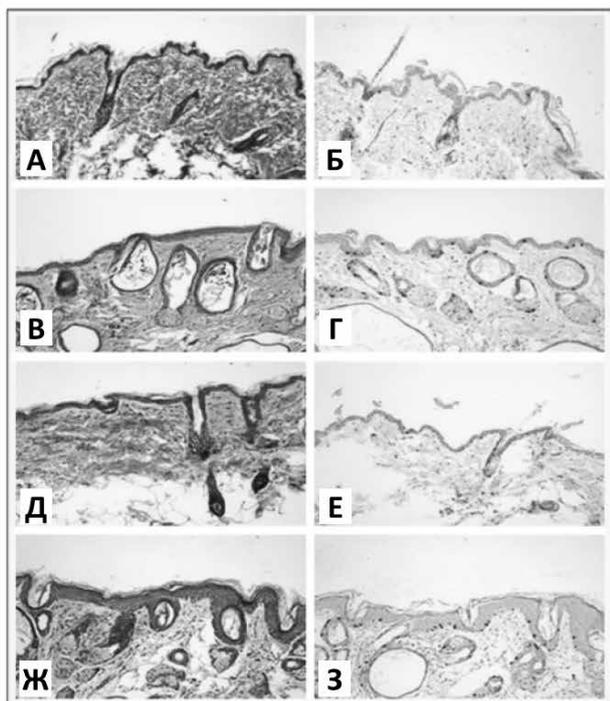


Рисунок 3 - Воздействие канцерогена ДМБА на пролиферативный маркер *BrdU* у мышей с делецией *VDR*(-/-). Представительные изображения окраски гематоксилином/эозином (А, В, Д, Ж) и маркировки *BrdU* (Б, Г, Е и З) неопухолевой несущей кожи, полученной из нормальных мышей (*VDR*(+/+), А, Б, Д, Е) и при делеции (*VDR*(-/-), В, Г, Ж, З). *BrdU* визуализировали иммунопероксидазой с биотинилированным моноклональным антителом, направленным против *BrdU*. Приведены количественные оценки толщины эпидермиса (И) и количества клеток с маркером *BrdU* (К) у мышей *VDR*(+/+) и *VDR*(-/-), обработанных ДМБА.

Так как витамин D оказывает антипролиферативное и пролиферирующее действие на кератиноциты, исследовали биопсии кожи от мышей с VDR(-/-) посредством количественного определения пролиферативного маркера BrdU. Во всех опухолях от мышей с VDR(-/-) уровни BrdU были выше, чем в соседней здоровой коже (Рис. 3). В большинстве опухолей пролиферация клеток ограничивалась одним слоем. В других случаях (особенно при плоских папилломах) BrdU-положительные клетки были сгруппированы в несколько слоев. Данные показывают, что расширение опухоли связано с дальнейшим усилением пролиферации эпидермальных клеток у мышей с делецией гена рецептора витамина D [24].

В клинико-эпидемиологическом исследовании более высокое потребление кальция и витамина D ассоциировано с уменьшением риска развития неоплазии шейки матки (n=2430, в т.ч. 405 случаев цервикальной неоплазии). По сравнению с самым низким квартилем потребления кальция, риск заболевания дозозависимо снижался в двух верхних квартилях на 14% (ОШ 0.86, 95% ДИ 0.63...1,17) и на 50% (ОШ 0.50, 95% ДИ 0.34...0.73), соответственно (P=0.004). Более высокое потребление витамина D независимо снижало риск заболевания на 20% (3-ий квартиль, ОР 0.80, 95% ДИ 0.56...1,15 и на 36% (4-ый квартиль, ОР 0.64, 95% ДИ 0.43...0.94, P=0.013) [25].

Таким образом, противовирусное и противоопухолевое действие витамина D позволяет предположить, что повышение обеспеченности этим витамином будет повышать успешность терапии опухолевых заболеваний шейки матки. Действительно, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании долгосрочное добавление витамина D индуцировало регрессию цервикальной интраэпителиальной неоплазии [26].

Группа женщин с диагнозом интраэпителиальной неоплазии 1-го класса (n=58) была рандомизирована на приём 50000 МЕ витамина D3 (n=29) или плацебо (n=29) каждые 2 недели в течение 6 месяцев. Через 6 месяцев регресс заболевания отмечен у более высокого процента женщин в группе принимавших витамин D (85%, группа плацебо – только 54%, P=0.01). Дотации витамина D повышали уровни витамина D в сыворотке по сравнению с группой плацебо (+12,3±11,4, нг/мл, плацебо: -0.1±3,7 нг/мл, P<0.001) и приводили к значительному снижению уровней инсулина в сыворотке крови (-5,3±7,3 МЕ/мл, плацебо: +2,4±5,9 МЕ/мл, P<0.001). Результатом приёма витамина D также были значительное увеличение оксида азота в плазме (NO) (+15,5±10,3, плацебо: +4,0±13,4 мкмоль/л, P=0.001) и общего глутатиона (+11,8±15, плацебо: -294,2±595,1 мкмоль/л, P=0.01). Таким образом, витамин D приводил к клинической регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии на фоне нормализованного метаболизма инсулина, улучшенного кровообращения (NO – эффективный вазодилататор) и увеличения антиоксидантного ресурса крови [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта, витамин D также характеризуется противовирусным действием, повышает устойчивость к действию проонкогенов. Увеличивая экспрессию интерферона альфа, кателецидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врождённого противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусных гепатитов, респираторных инфекций, ВПЧ. Противовирусные эффекты витамина D весьма важны для повышения эффективности профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

Для проведения адьювантной терапии с целью повышения иммунитета к ВПЧ, для профилактики эрозии шейки матки, других неопластических изменений шейки матки в т.ч. рака шейки матки) женщинам необходимо поддерживать достаточный для функциональной активности противовирусной системы иммунитета уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Причем этот уровень должен быть даже немного выше общепринятой нижней границы нормы в 30 нг/мл, а именно, концентрация витамина D по оценке метаболита 25(OH)D должна быть в диапазоне 40-100 нг/мл [4]. Женщинам с отягощенным анамнезом и клинической картиной папилломавирусного кожи и шейки матки важно принимать витамин D в дозах не менее 1000...2000 МЕ/сут в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее года); женщинам страдающим (в дополнение к ВПЧ) глюкозотолерантностью, ожирением, инсулинрезистентностью или диабетом, – в дозах 2000...4000 МЕ/сут и более (в этом случае доза подбирается индивидуально, под контролем врача гинеколога-эндокринолога). Для повышения противовирусного и противоопухолевого иммунитета, а также с целью снижения риска папилломавирусной инфекции пациентам необходимо поддерживать уровень 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне 40-100 нг/мл.

Вариантом терапевтического назначения для проведения адьювантной терапии витамина D является использование фармакологического препарата «Детрифорт® 1000» в капсулах по 1000 МЕ [27]. Женщинам с отягощенным анамнезом и клинико-лабораторной картиной папилломавирусного поражения кожи и шейки матки важно принимать витамин D в дозах не менее 1000-2000 МЕ/сут (1-2 капс. Детрифорт 1000) в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее года); женщинам, страдающим глюкозотолерантностью, ожирением, инсулинрезистентностью или диабетом - в дозах 2000-4000 МЕ/сут, при необходимости под контролем анализа 25(OH)D в крови до 7000 МЕ/сутки в течение 3-4 недель, с последующим приемом безопасной дозы 2000-4000 МЕ/сутки лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии), onco.kz/ru/, <https://www.zakon.kz/4891585-v-kazahstane-rastet-chislo-onkobolnyh-i.html>.
2. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.
3. Khoo AL, Chai LY. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine.* 2011;55(2):294-300.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568 с.
5. Duan X, Guan Y, Li Y, Chen S, Li S, Chen L. Vitamin D Potentiates the Inhibitory Effect of MicroRNA-130a in Hepatitis C Virus Replication Independent of Type I Interferon Signaling Pathway. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:508989.
6. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200.
7. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl).* 2010;88(5):441-50.
8. al2. Korucu E, Pur Ozyigit L, Ortakoylu MG, Bahadir A, Akalin ES, Kara A, Uzun H, Onal B, Caglar E. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015 Sep 14;32(3):222-7.
9. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28.
10. Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo CA Jr, Koeffler HP, Thadhani R. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):418-24.
11. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-Regulated MicroRNAs: Are They Protective Factors against Dengue Virus Infection? *Adv Virol.* 2016;2016:1016840.
12. Hansdotir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965-74.
13. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
14. Mostafa A, Jalilvand S, Shoja Z, Nejati A, Shahmahmoodi S, Sahraian MA, Marashi SM. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2017;89(7):1309-1313.
15. Rech MA, Fleming JN, Moore CL. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(2):95-100.
16. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):364-370.
17. Ozgu E, Yilmaz N, Baser E, Gungor T, Erkaya S, Yakut HI. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):177-180.
18. Zimmerman RK, Lin CJ, Raviotta JM, Nowalk MP. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2345-9.
19. Shim J, Perez A, Symanski E, Nyitray AG. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1886-92.
20. Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, Paudice N, Tsalouchos A, Zanazzi M, Bertoni E. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin d in a renal transplant recipient. *Case Rep Transplant.* 2011;2011:368623.
21. Wang G, Lei L, Zhao X, Zhang J, Zhou M, Nan K. Calcitriol Inhibits Cervical Cancer Cell Proliferation Through Downregulation of HCCR1 Expression. *Oncol Res.* 2014;22(5-6):301-9.
22. Gonzalez-Duarte RJ, Cazares-Ordóñez V, Romero-Córdoba S, Diaz L, Ortiz V, Freyre-Gonzalez JA, Hidalgo-Miranda A, Larrea F, Avila E. Calcitriol increases Dicer expression and modifies the microRNAs signature in SiHa cervical cancer cells. *Biochem Cell Biol.* 2015;93(4):376-84.
23. Reichrath J, Rafi L, Muller SM, Mink D, Reitnauer K, Tilgen W, Schmidt W, Friedrich M. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in cervical carcinoma. *Histochem J.* 1998;30(8):561-567.
24. Zinser GM, Sundberg JP, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2002;23(12):2103-2109.
25. Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):400-9.
26. Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Aghadavod E, Karamali M, Kashanian M, Asemi Z. Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Cancer.* 2017;8(1):58-67.

27. <https://tab.103.kz/detrifors-1000-instruktsiya/>
28. Болатбекова Р.О. Новые подходы к диагностике рака шейки матки в Республике Казахстан. Дисс. соискание степени доктора философии (PhD). – ПК, - 2018

REFERENCES

1. Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии), [onco.kz/ru/](https://www.zakon.kz/4891585-v-kazahstane-rastet-chislo-onkobolnyh-i.html), <https://www.zakon.kz/4891585-v-kazahstane-rastet-chislo-onkobolnyh-i.html>.
2. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.
3. Khoo AL, Chai LY. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine.* 2011;55(2):294-300.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D - smena paradigmy. M., GEOTAR-Media, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568 s.
5. Duan X, Guan Y, Li Y, Chen S, Li S, Chen L. Vitamin D Potentiates the Inhibitory Effect of MicroRNA-130a in Hepatitis C Virus Replication Independent of Type I Interferon Signaling Pathway. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:508989.
6. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200.
7. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl).* 2010;88(5):441-50.
8. a12. Korucu E, Pur Ozyigit L, Ortakoylu MG, Bahadir A, Akalin ES, Kara A, Uzun H, Onal B, Caglar E. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015 Sep 14;32(3):222-7.
9. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28.
10. Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo CA Jr, Koeffler HP, Thadhani R. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):418-24.
11. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-Regulated MicroRNAs: Are They Protective Factors against Dengue Virus Infection? *Adv Virol.* 2016;2016:1016840.
12. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965-74.
13. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
14. Mostafa A, Jalilvand S, Shoja Z, Nejati A, Shahmahmoodi S, Sahraian MA, Marashi SM. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2017;89(7):1309-1313.
15. Rech MA, Fleming JN, Moore CL. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(2):95-100.
16. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):364-370.
17. Ozgu E, Yilmaz N, Baser E, Gungor T, Erkaya S, Yakut HI. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):177-180.
18. Zimmerman RK, Lin CJ, Raviotta JM, Nowalk MP. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2345-9.
19. Shim J, Perez A, Symanski E, Nyitray AG. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1886-92.
20. Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, Paudice N, Tsalouchos A, Zanazzi M, Bertoni E. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin d in a renal transplant recipient. *Case Rep Transplant.* 2011;2011:368623.
21. Wang G, Lei L, Zhao X, Zhang J, Zhou M, Nan K. Calcitriol Inhibits Cervical Cancer Cell Proliferation Through Downregulation of HCCR1 Expression. *Oncol Res.* 2014;22(5-6):301-9.
22. Gonzalez-Duarte RJ, Cazares-Ordóñez V, Romero-Córdoba S, Diaz L, Ortiz V, Freyre-Gonzalez JA, Hidalgo-Miranda A, Larrea F, Avila E. Calcitriol increases Dicer expression and modifies the microRNAs signature in SiHa cervical cancer cells. *Biochem Cell Biol.* 2015;93(4):376-84.
23. Reichrath J, Rafi L, Muller SM, Mink D, Reitnauer K, Tilgen W, Schmidt W, Friedrich M. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in cervical carcinoma. *Histochem J.* 1998;30(8):561-567.
24. Zinser GM, Sundberg JP, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2002;23(12):2103-2109.
25. Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among

- Japanese women. Eur J Clin Nutr. 2010;64(4):400-9.
26. Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Aghadavod E, Karamali M, Kashanian M, Asemi Z. Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Cancer. 2017;8(1):58-67.
27. <https://tab.103.kz/detrifors-1000-instruktsiya/>
28. Novyye podhodyi k diagnostike raka sheyki matki v Respublike Kazahstan, Bolatbekova R.O., Dissertatsiya na soiskanie stepeni doktora filosofii (PhD), RK 2018 god

ТҮЙІНДЕМЕ

АДАМНЫҢ ПАПИЛЛОМАВИРУСЫНЫҢ ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАРЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ ЖӘНЕ ЖАТЫР МОЙНЫНЫҢ УЕРТТІҢ НЕОПЛАСТИКАЛЫҚ АУРУЛАРЫ ҮШІН Д ВИТАМИНІНІҢ ВИРУСҚА ҚАРСЫ ӘСЕРІ

О.А. Громова¹, И.Ю. Торшин¹, Д.Р. Қайқарова², О.В. Шатковская², В.Н. Локшин³, Ш.К. Кәрібаева³

¹ FIT IU RAS, Фармакиноинформатика институты
Ресей Мәскеу

²Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (КазНИИОИ).

³«PERSONA» халықаралық репродуктология клиникалық орталығы
Қазақстан, Алматы

Белгілі бактерияға қарсы әсерден басқа, Витаминге де антивирустық әрекет сипатталады. Интерферон-альфа, кателизин, дефсенин және антивирустық miRNA экспрессиясын ұлғайту арқылы дәрумені теріге қарсы вирусқа қарсы иммунитеттің әр түрлі механизмдерін белсендіреді. Негізгі және клиникалық зерттеулердің нәтижелері вирустық гепатиттерді, тыныс жолдарының инфекцияларын және адам папилломавирусын (HPV) табысты емдеу үшін Д дәрумені жетіспеушілігін өтеу қажеттілігін көрсетеді. Д витаминінің вирусқа қарсы әсері жатыр мойнының уердін неопластикалық ауруларының алдын алу және емдеудің тиімділігін арттыру үшін маңызды.

Түйін сөздер: Витамин D, адам папилломавирусы, жатыр мойны обыры, Detrifors

SUMMARY

ANTIVIRAL EFFECTS OF VITAMIN D AS THE BASIS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND NEOPLASTIC DISEASES OF THE CERVIX

O.A. Gromova¹, I.Yu. Torshin¹, D.R. Kaydarova², O.V. Shatkovskaya², V.N. Lokshin³, Sh.K. Karibaeva³

¹ FIT IU RAS, Institute of Pharmacoinformatics
Russia Moscow

² Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (KazNIIOiR).

³ International Clinical Center for Reproductology «PERSONA»
Kazakhstan, Almaty

In addition to the pronounced antibacterial effect, vitamin D is also characterized by antiviral action. By increasing the expression of interferon-alpha, cathelicidin, defensin and antiviral miRNA, vitamin D activates various mechanisms of innate antiviral immunity. The results of basic and clinical studies show the need to compensate for vitamin D deficiency for successful treatment of viral hepatitis, respiratory infections and human papillomavirus (HPV). The antiviral effects of vitamin D are also important for increasing the effectiveness of the prevention and treatment of neoplastic diseases of the cervix uteri.

Key words: Vitamin D, human papillomavirus, cervical cancer, Detrifors