

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

² Ивановская государственная медицинская академия

Противовирусные эффекты витамина D как фактор повышения сопротивляемости папилломавирусной инфекции и опухолевым заболеваниям шейки матки

О.А. Громова^{1, 2}, И.Ю. Торшин¹, Д.Е. Фролова², А.Н. Громов², Н.П. Лапочкина²

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта витамин D также оказывает противовирусное действие. Увеличивая экспрессию интерферона альфа, кателицидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусных гепатитов, респираторной и папилломавирусной инфекций. 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, Аквадетрим

Введение

Витамин D – комплексный регулятор врожденного и приобретенного иммунитета, поэтому недостаточность этого витамина снижает антибактериальный и противовирусный иммунитет, стимулирует развитие патологий,

ассоциированных с хроническим системным воспалением (атопического дерматита, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и сепсиса). Результаты фундаментальных и клинических

исследований показали, что возникающие на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление и нарушения врожденного иммунитета значительно снижают резистентность организма к туберкулезу, хроническому бронхиту, вирусным заболеваниям (вирусному гепатиту, острому респираторному заболеванию, папилломавирусной инфекции) [1, 2]. Таким образом, обеспеченность витамином D может существенно влиять на иммунитет, в том числе на противовирусную защиту организма.

Противодействие инфекционным заболеваниям играет важную роль в акушерско-гинекологической практике. В частности, вирусные и бактериальные заболевания на фоне недостаточного уровня витамина D повышают риск развития опухолей эндометрия, яичников и шейки матки [3]. Кроме того, иммуномодулирующее, антипролиферативное,

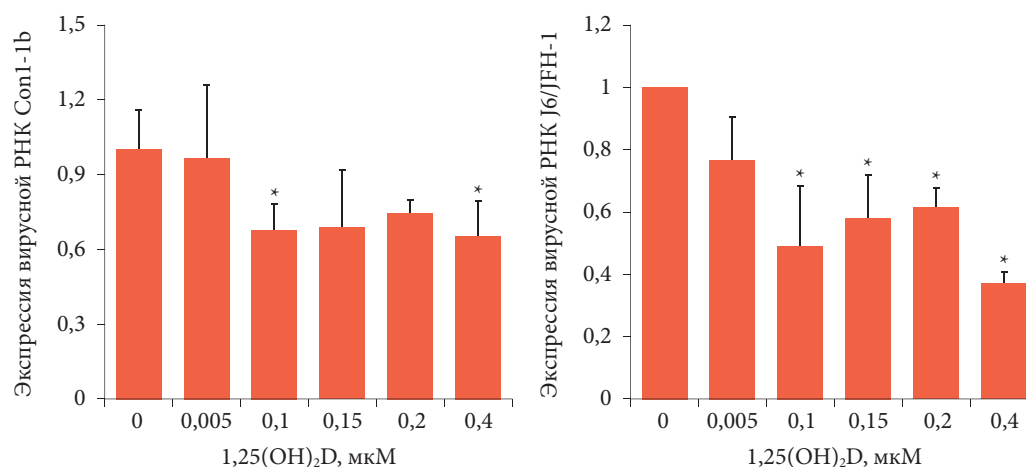
проапоптотическое, антиангиогенное, противовоспалительное и противоопухолевое действие витамина D, обнаруженное в фундаментальных и клинических исследованиях, – еще один аргумент в пользу назначения витамина D для профилактики и терапии различных «гинекологических» опухолей, в том числе рака шейки матки [4].

В настоящей статье последовательно рассмотрены молекулярные основы противовирусного действия витамина D, результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на действие витамина D против вирусов гепатита, Эпштейна – Барр, папилломы человека (ВПЧ), респираторно-синцитиального вируса и др. Показана целесообразность применения витамина D в профилактике и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

О молекулярных механизмах противовирусного действия витамина D

Витамин-D-индуцированные механизмы, связанные с противовирусной активностью, включают коррекцию врожденного иммунного ответа (интерфероны), повышение уровней кателицидина (LL-37) и дефенсина, а также активацию специфических противовирусных микроРНК. Витамин D усиливает эффект интерферона, уменьшая синтез вирусных белков в зараженных вирусами клетках. Например, при инфицировании гепатоцитов в культуре вирусом гепатита С воздействие витамина D в форме $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ активирует гены, связанные с аутофагией вирусных частиц (рецептор 37 G-белков (GPR37), фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1-альфа), хемокиновый лиганд 20 (CCL20)), и подавляет интенсивность репликации вируса (рис. 1) [5].

Одна из основ противовирусного действия витамина D – повышение экспрессии антимикробных пептидов кателицидина и бета-дефенсина 2 [6], которые прояв-



* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0 мкМ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$).

Рис. 1. Экспрессия вирусной РНК Con1-1b и J6/JFH-1 в культурах гепатоцитов под воздействием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Клетки обрабатывали $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в концентрациях от 0 до 0,4 мкМ в течение 48 часов, после чего их собирали и экстрагировали РНК. Уровни вирусной РНК измеряли с помощью количественной ПЦР

ляют не только микробицидную, но и противогрибковую и противовирусную активность [7].

Антимикробный пептид кателицидин – неотъемлемый компонент витамин-D-зависимого врожденного антимикробного иммунитета. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и белковые оболочки вирусов и, приводя к образованию пор, нарушают целостность бактерий и вирусов. Кроме того, проникая внутрь бактерий и вирусов, положительно заряженные антимикробные пептиды связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, что также стимулирует гибель бактерий и вирусов.

Обработка моноцитов в культуре посредством биологически активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) дозозависимо повышала экспрессию мРНК антимикробного пептида кателицидина в 48–140 раз, причем увеличение экспрессии гена кателицидина коррелировало с повышенной экспрессией белка кателицидина [8]. В клиническом исследовании установлена корреляция между уровнями $25(\text{OH})\text{D}$ и кателицидина в плазме крови (фактор корреляции 0,45, $p = 0,05$) [9]. Более высокая концентрация кателицидина

в плазме существенно (в 3,7 раза) снижала риск смерти от инфекции у пациентов с диализом [10].

Витамин D повышает экспрессию определенных микроРНК, которые проявляют противовирусные и онкопротективные 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, miR-155 и miR-146) тормозят экспрессию целевых специфических белков, ассоциированных с формированием избыточного воспаления: толл-подобных рецепторов 2 и 4, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1-бета и 6, транскрипционного фактора NF-kB, киназного комплекса IκB (ИКК), супрессора сигналинга цитокинов 1 (SOCS1) [11]. Активная форма витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ потенцирует ингибирующее действие miR-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].

Витамин D против вирусного гепатита

25(OH)D подавляет продукцию вируса гепатита С. Клетки NuH-7 в культуре были инфицированы вирусом гепатита С в присутствии или в отсутствие витамина D. 25(OH)D дозозависимо уменьшал вне- и внутриклеточный уровни основного антигена вируса гепатита С. Ингибирующее действие 25(OH)D осуществлялось на стадии сборки инфицирующего вирусного комплекса [12].

25(OH)D подавляет репликацию вируса гепатита С и способствует более быстрому вирусологическому ответу организма. Выживаемость клеток и нагрузка вирусом наблюдались в линиях клеток Con1-1b и J6/JFH-2a в культуре, обработанных различными дозами 25(OH)D. Вирусная нагрузка клеток Con1-1b дозозависимо снижалась на 69, 80 и 86% после обработки 1, 5 и 10 мкМ 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$). В клетках линии J6/JFH-2a были получены схожие результаты: нагрузка вирусом снижалась на 12, 55 и 80,5% после обработки 1, 5 и 10 мкМ 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$) [13].

Пациенты с хроническим гепатитом В ($n = 70$) при более высоком уровне 25(OH)D лучше отвечали на лечение пегилированным интерфероном альфа. В частности, доля противовирусных CD³⁺- и CD⁴⁺-Т-лимфоцитов и отношение CD⁴⁺/CD⁸⁺ значительно увеличивались ($p < 0,05$) по мере повышения уровня 25(OH)D. Титры вирусной ДНК достоверно снижались с увеличением со-

держания 25(OH)D в сыворотке ($p < 0,05$) [14].

При хроническом гепатите С первого генотипа низкая концентрация витамина D в сыворотке крови ассоциировалась с выраженным фиброзом печени и ухудшением отклика на стандартную терапию интерфероном и рибавирином. У пациентов, прошедших противовирусную терапию пегилированным интерфероном с рибавирином ($n = 167$), более низкий уровень 25(OH)D независимо коррелировал с повышенным риском некроза печени ($p = 0,04$) и тяжелой формой фиброза (стадии F3, F4) [15].

Дефицит витамина D повышает риск развития хронического гепатита С и ухудшает отклик на терапию интерфероном альфа. Метаанализ 11 клинических исследований показал, что уровень 25(OH)D в сыворотке был достоверно ниже у пациентов с вирусным гепатитом С ($n = 1575, 1117$ случаев гепатита) по сравнению с группой контроля. Среди пациентов с уровнем 25(OH)D в сыворотке выше 30 нг/мл в 1,57 раза достоверно чаще отмечался высокий клиренс вирусных частиц (отношение рисков (ОР) 1,57, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–2,2) [16].

Метаанализ 14 клинических исследований ($n = 3755$) подтвердил, что низкий уровень витамина D у пациентов с хроническим гепатитом С ассоциировался с более высокой вероятностью тяжелого фиброза печени и более низкими шансами на достижение устойчивого вирусологического ответа (при котором вирусная РНК не обнаруживается в крови через шесть месяцев после завершения противовирусной терапии) на фоне лечения пегилированным интерфероном и рибавирином. Недостаточность витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) ассоциировалась с более тяжелым фиброзом печени (ОР 2,22, 95% ДИ 1,24–3,97). При уровне 25(OH)D < 20 нг/мл шансы устойчивого вирусологического ответа снижались на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31–0,91, $p < 0,001$) [17].

Как показал метаанализ семи рандомизированных контролируемых исследований ($n = 548$), адъювантная противовирусная терапия гепатита С более эффективна при добавлении витамина D. Использование витамина D в сочетании с инъекциями пегилированного интерферона альфа и пероральным приемом рибавирина в течение 24 недель повысило успех терапии на 30% (ОР 1,30, 95% ДИ 1,04–1,62) по сравнению с терапией без включения витамина D. В частности, отмечена эффективность адъювантной терапии у пациентов с гепатитом С генотипа 1, который, как известно, проявляет резистентность к противовирусной терапии [18] и отличается наибольшей частотой малигнизации. В метаанализе 11 клинических исследований у большинства инфицированных вирусом гепатита С обнаруживался генотип 1 (1068/1575). Высокая частота устойчивого вирусологического ответа наблюдалась у лиц с 25(OH)D > 30 нг/мл (ОР 1,57, 95% ДИ 1,12–2,2), особенно у пациентов, получавших витамин D (ОР 4,59, 95% ДИ 1,67–12,63). Важно отметить, что противовирусный эффект витамина D не зависел от генотипа вируса гепатита С [16].

Витамин D против других вирусов

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция ослабляет противовирусную и противоопухолевую защиту организма путем негативного воздействия на метаболизм витамина D. При заражении клеток респираторно-синцитиальные вирусы уменьшают экспрессию рецептора витамина D (Vitamin D Receptor – VDR) и увеличивают экспрессию фермента 1-бета-гидроксилазы, которая инактивирует витамин D [19].

Витамин D способствует усилению противовирусной защиты бронхиальных эпителиальных клеток при участии противовирусного и антибактериального пептида кателицидина и активации сигнальных путей



интерферона [20]. Поддерживая противовирусный иммунитет, витамин D также снижает вызываемую респираторно-синцициальным вирусом активацию провоспалительного фактора NF-κB и соответствующих цитокинов в эпителии дыхательных путей. Витамин D индуцирует белок IκBα, ингибитор фактора NF-κB, и снижает вызываемую респираторно-синцициальным вирусом активацию провоспалительных генов, управляемых NF-κB (интерферон бета, CXCL10 и др.). Ингибирование NF-κB посредством аденовирусных частиц, содержащих IκBα, имитировало эффекты витамина D. Таким образом, витамин D уменьшал воспалительную реакцию в ответ на вирусные инфекции, не снижая при этом противовирусного действия [21].

Метаанализ 25 рандомизированных исследований (n = 10 933), проведенный с использованием данных об индивидуальных пациентах, показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования острым респираторным заболеванием в среднем на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96, p < 0,001). При анализе данных подгрупп установлено, что среди пациентов, имевших более одного эпизода острого респираторного заболевания в год, риск повторного заболевания снижался на 20% при приеме витамина D (ОР 0,80, 95% ДИ 0,69–0,93, p = 0,004) [22].

Активность ретровируса, ассоциированного с множественным склерозом (вирус Эпштейна – Барр), 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) [23]. Напомним, что внутриутробное инфицирование плода вирусом Эпштейна – Барр ведет к множественным порокам развития и повышенному риску рождения ребенка с ДЦП.

Недостаточность витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) при трансплантации почек – независимый фактор риска увеличения частоты оппортунистических вирусных инфекций (цитомегаловирусной инфекции и онкогенной полиомавирусной инфекции, которая стимулирует развитие опухолей различной локализации). Значительно более низкая частота оппортунистических вирусных инфекций отмечена в подгруппе с достаточным уровнем витамина D (12%) по сравнению с подгруппой с недостаточностью витамина D (38%, p < 0,01) [24].

Витамин D против вируса папилломы человека

Кожные и генитальные папилломы – дерматологические изменения кожи и слизистых, вызываемые ВПЧ. Иммунотерапия, включающая вакцинацию против ВПЧ (циметидин, левамизол), а также прием препаратов цинка и витамина D в настоящее время занимают значительное место в лечении бородавок из-за низкой встречаемости побочных эффектов, простоты использования и достаточной эффективности [25].

В клиническом исследовании ВПЧ-инфекция и цервикальная интраэпителиальная неоплазия ассоциировались с недостаточностью витамина D₃ (p = 0,009). Учитывая доказанные противовоспалительные функции витамина D₃, его недостаточность может быть возможной причиной персистенции ВПЧ-инфекции [26]. Титры антител для разных штаммов ВПЧ были значительно выше среди пациенток с более низким уровнем 25(OH)D (< 30 нг/мл) [27].

Цервикальная форма ВПЧ ассоциировалась с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке (n = 2353). После корректировки на возраст, этническую принадлежность, пол и т.д. установлено, что риск инфицирования ВПЧ был выше у женщин с глубоким дефицитом (25(OH)D < 12 нг/мл, ОР 2,90, 95% ДИ 1,32–6,38), де-

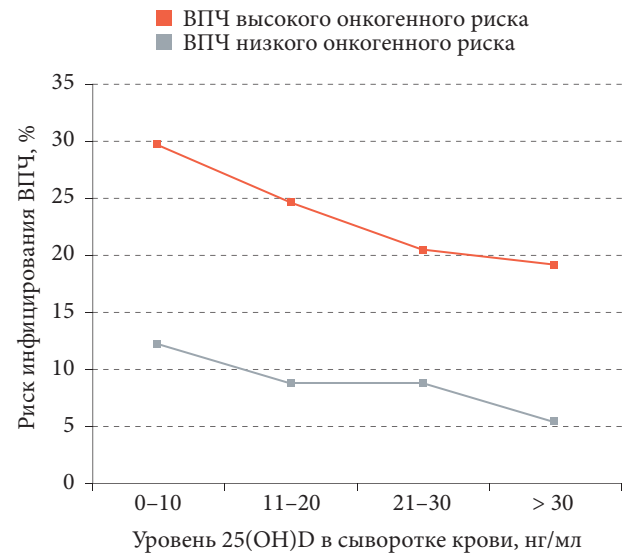


Рис. 2. Заболеваемость ВПЧ в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови

фицитом (12–19 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,08–4,45) и недостаточным уровнем витамина D (20–29 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,22–3,93). Сравнение проводилось с пациентами, которые имели достаточный уровень витамина D (25(OH)D > 30 нг/мл) [28]. В среднем риск инфицирования ВПЧ увеличился на 14% при снижении уровня в сыворотке 25(OH)D на каждые 10 нг/мл (ОР 1,14, 95% ДИ 1,02–1,27) (рис. 2).

Был опубликован клинический случай, который продемонстрировал эффективность местного применения витамина D у пациентки с папилломой на правом указательном пальце [29]. Так, пациентка А., 41 год, с врожденным заболеванием почек перенесла трансплантацию почки от умершего донора и находилась на терапии иммунодепрессантами (такролимус, микофенолата мофетил). 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)₂D (0,5 мкг/сут) привело к полному излечению через три месяца.

Витамин D как нутриентная основа профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки

1,25(OH)₂D 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(OH)₂D, которые индуцировали остановку клеточного цикла на фазе G1. 1,25(OH)₂D дозозависимо уменьшал экспрессию белка HCCR-1 посредством транскрипционной регуляции экспрессии гена

HCCR-1 и повышенной экспрессии белка p21 и промоторной активности [30].

1,25(OH)₂D увеличивает экспрессию онкопротективных микроРНК в клетках рака шейки матки (линия SiHa). МикроРНК влияют на экспрессию многочисленных белков деления клетки, поэтому поддержание функции микроРНК играет важную роль в торможении возникновения и развития опухолей. Показано, что 1,25(OH)₂D регулирует экспрессию онкозащитных микроРНК miR-22, miR-296-3p и miR-498 [31].

Иммуногистохимический анализ показал, что уровни экспрессии VDR при цервикальной карциноме 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 биопсии рака шейки матки независимо от того, экспрессировали эти опухоли цитокератин 10 или трансглутаминазу К. Повышенная экспрессия VDR – один из аспектов иммунного ответа организма на ВПЧ [32].

Делеция рецептора витамина D в эксперименте сенсibilизирует эпителий к химически индуцированному опухолегенезу. Данный эффект вполне понятен, так как 1,25(OH)₂D – мощный регулятор клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза в различных типах клеток, включая кератиноциты. У мышей, гомозиготных по делеции рецептора витамина D (VDR(-/-)), пероральное введение канцерогена 7,12-диметилбензатрацена (ДМБА) вызвало 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 соответствующего возраста и пола без делеции рецептора витамина D (VDR (+/+)) [33].

У мышей линии VDR(-/-) начиная с семинедельного возраста отме-

чалась гиперпролиферация клеток кожи, которая резко усиливалась после воздействия ДМБА. Без воздействия канцерогена у мышей VDR(-/-) образования опухолей не наблюдалось, но имел место прогрессирующий фенотип кожи, характеризующийся утолщенной морщинистой кожей, дермоидными кистами и длинными выщипываемыми когтями. Усиленная чувствительность мышей VDR(-/-) к химически индуцированному канцерогенезу кожи убедительно доказывает, что нарушение сигнализации VDR предрасполагает к неоплазиям, вызываемым ВПЧ [33].

Согласно гистопатологическому анализу поражений кожи, у мышей VDR(-/-) обнаружены 94 опухоли на коже, которые были классифицированы по гистологическим подтипам (рис. 3). Большинство всех опухолей (40%) были сальными папилломами (рис. 3А) – доброкачественными поражениями, которые связаны с волосяными фолликулами, сальными железами и межфолликулярной дермой. Кроме того, встречались плоскоклеточные папилломы (25% поражений, рис. 3Б) и фолликулярные папилломы (15% поражений, рис. 3В). Такие виды поражений, как базально-клеточная карцинома (рис. 3Г) и гемангиома (рис. 3Д), выявлялись гораздо реже. Пигментированные поражения, классифицированные как меланотические очаги, которые обычно отсутствуют в мышиной коже, наблюдались у мышей с делецией VDR(-/-) (11% поражений). Меланотические очаги (рис. 3Е) состояли из агрегатов сильно пигментированных клеток с плохо выраженными цитоплазматическими признаками [33].

Витамин D оказывает антипролиферативное и продифференцирующее действие на кератиноциты, поэтому были исследованы биопсии кожи мышей VDR(-/-) посредством количественного определения пролиферативного маркера BrdU. Во всех опухолях мышей VDR(-/-) уровни BrdU

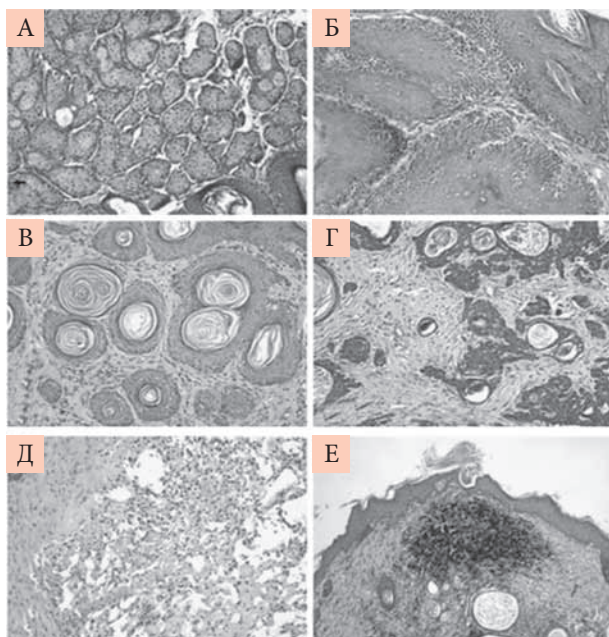


Рис. 3. Гистопатология поражений кожи, вызванных ДМБА, у мышей с делецией VDR(-/-). Участки опухолей кожи, окрашенные гематоксилином/эозином, получены от мышей с делецией VDR(-/-) через шесть месяцев после воздействия ДМБА: А – преобладание хорошо дифференцированных сальных желез (сальные папилломы); Б – поражения, состоящие преимущественно из плоскоклеточных клеток (плоские папилломы); В – преобладание abortивных волосяных фолликулов (фолликулярные папилломы); Г – массы с базальными клетками, проросшими в дерму (карциномы базальных клеток); Д – отдельные опухоли, состоявшие из тонких капиллярных сетей (гемангиомы); Е – дермальные скопления меланина, содержащие макрофаги (меланотические очаги)

были выше, чем рядом в здоровой коже (рис. 4 и 5). 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 [33].

В клинико-эпидемиологическом исследовании более высокое потребление кальция и витамина D ассоциировалось с уменьшением риска развития неоплазии шейки матки ($n = 2430$, в том числе 405 случаев цервикальной неоплазии). По сравнению с самым низким уровнем потребления кальция риск заболевания дозозависимо понижался в двух верхних квартилях на 14% (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,63–1,17) и 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% в третьем (ОР 0,80, 95% ДИ 0,56–1,15) и 36% в четвертом квартале (ОР 0,64, 95% ДИ 0,43–0,94, $p = 0,013$) [34].

Таким образом, противовирусное и противоопухолевое действие витамина D позволяет предположить, что повышение обеспеченности этим витамином улучшит результаты терапии опухолевых заболеваний шейки матки. Действительно, в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании долгосрочное применение витамина D индуцировало регрессию цервикальной интраэпителиальной неоплазии [35].

Женщины с диагнозом интраэпителиальной неоплазии первой степени ($n = 58$) были рандомизированы на прием 50 000 МЕ витамина D₃ ($n = 29$) или плацебо ($n = 29$) каждые две недели в течение шести месяцев. Через шесть месяцев регресс заболевания был выше среди женщин, принимавших витамин D – 85% (в группе плацебо только 54%, $p = 0,01$).

Дотации витамина D повышали его концентрацию в сыворотке – $+12,3 \pm 11,4$ (в группе плацебо $-0,1 \pm 3,7$ нг/мл, $p < 0,001$) и приводили к значительному снижению уровня инсулина в сыворотке крови – $-5,3 \pm 7,3$ МЕ/мл ($+2,4 \pm 5,9$ МЕ/мл в группе плацебо, $p < 0,001$). Результатом приема витамина D также были значительное увеличение оксида азота (NO) в плазме – $+15,5 \pm 10,3$ (в группе плацебо $+4,0 \pm 13,4$ мкмоль/л, $p = 0,001$) и общего глутатиона – $+11,8 \pm 15$ (в группе плацебо $-294,2 \pm 595,1$ мкмоль/л, $p = 0,01$). Таким образом, долгосрочная дотация витамина D приводила к клинической регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии на фоне нормализованного метаболизма инсулина, улучшенного кровообращения (NO – эффективный вазодилатор) и возрастанию антиоксидантного ресурса крови [35].

Заключение

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта витамин D также обладает противовирусным свойством, повышает устойчивость к действию проонкогенов. Увеличивая экспрессию интерферона альфа, кателицидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы

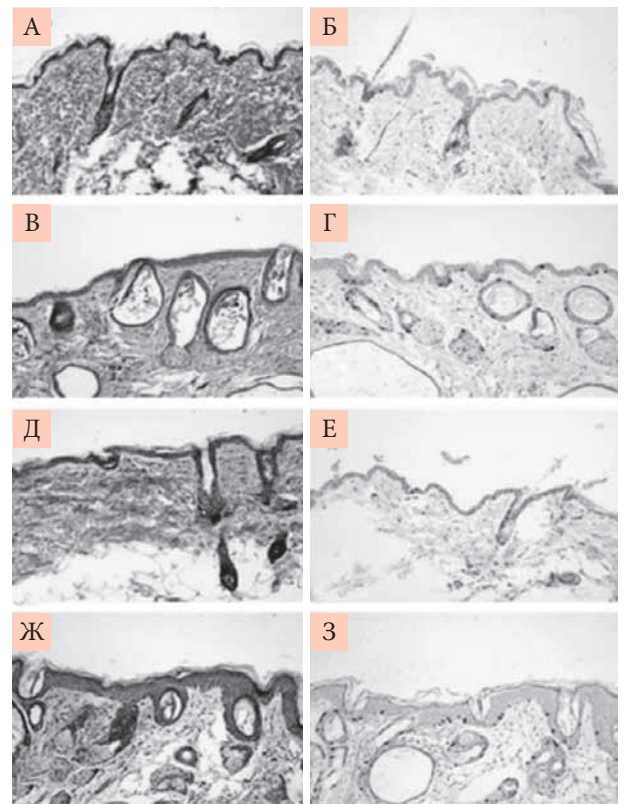


Рис. 4. Результат воздействия канцерогена ДМБА на пролиферативный маркер BrdU у мышей с делецией VDR(-/-). Представительные изображения окраски гематоксилином/эозином (А, В, Д, Ж) и маркировки BrdU (В, Г, Е, 3) неопухолевой несущей кожи, полученной у нормальных мышей (VDR(+/+), А, Б, Д, Е) и при делеции VDR(-/-) (В, Г, Ж, 3). BrdU визуализировали иммунопероксидазой с биотинилированным моноклональным антителом, направленным против BrdU

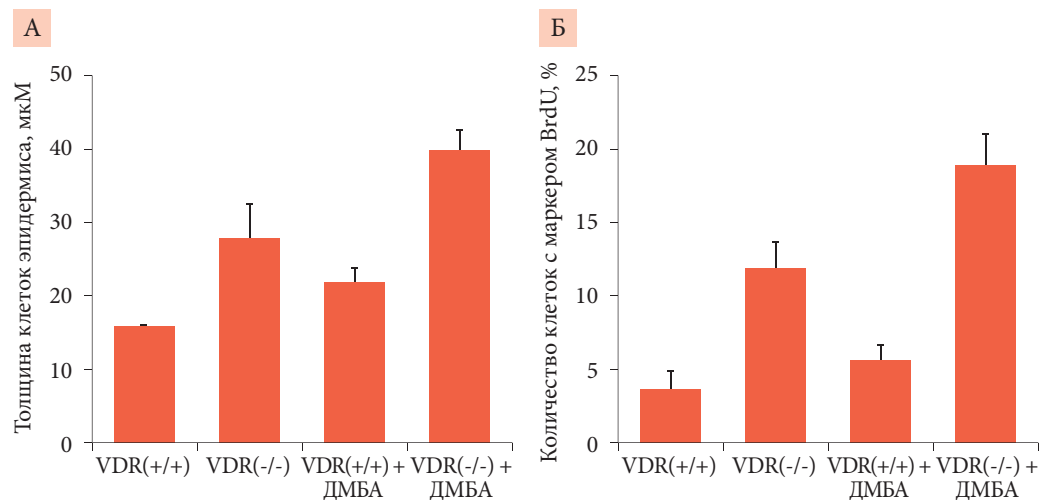


Рис. 5. Количественная оценка толщины эпидермиса (А) и клеток с маркером BrdU (Б) у мышей VDR(+/+) и VDR(-/-), обработанных ДМБА

врожденного 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 адъювантной терапии с целью повышения иммунитета к ВПЧ, а также профилактики эрозии шейки матки, других неопластических изменений шейки матки, в том числе рака шейки матки, женщинам необходимо поддерживать достаточный для функциональной активности противовирусной системы иммунитета уровень 25(OH)D в сыворотке крови. При этом он должен быть даже немного выше общепринятой нижней границы нормы в 30 нг/мл – в диапазоне 40–100 нг/мл [1]. Женщинам с отягощенным анамнезом и клинической картиной папил-

ломавирусного поражения кожи и шейки матки следует принимать витамин D в дозах не менее 1000–2000 МЕ/сут в течение достаточно длительного времени (не менее года). Женщинам, страдающим (в дополнение к ВПЧ) глюкозотолерантностью, ожирением, инсулинорезистентностью или диабетом, – в дозах 2000–4000 МЕ/сут и более (в этом случае доза подбирается индивидуально под контролем гинеколога-эндокринолога).

Для успешного восполнения содержания витамина D в организме врач может назначить лекарственный препарат Аквадетрим®, представляющий собой мицелированную форму витамина в водном растворе. Мицеллы, содержащие витамин D, обеспечивают усвоение витамина D даже при нарушенном желчеобразовании и ожирении, а также при заболеваниях тонкого кишечника, дисфункции печени и др. и обуславливают возможность применения противовирусных препаратов и препарата Аквадетрим® для профилактики и лечения ВПЧ-инфекции в любом возрасте

и при различном состоянии желудочно-кишечного тракта. Данный препарат характеризуется безупречной фармакологической историей и разрешен детям с рождения, беременным, кормящим, а также женщинам любого возраста для повышения противовирусного и противоопухолевого иммунитета.

Ранее нами было показано, что Аквадетрим® проявляет достоверный противоопухолевый эффект, снижая рост и метастазирование перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюис. Воздействие витамина D₃ 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) [4]. Полученные результаты открывают перспективы применения препарата Аквадетрим® в адъювантной терапии для повышения иммунитета к ВПЧ и одновременно для противодействия онкогенным эффектам этого вируса. ❁

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza // *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3. № 4. P. 517–525.
3. Khoo A.L., Chai L.Y., Koenen H.J. et al. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production // *Cytokine*. 2011. Vol. 55. № 2. P. 294–300.
4. Громова О.А., Пронин А.В., Гришина Т.П. и др. Противоопухолевые эффекты Аквадетрима водного раствора мицелл с витамином D // *Фарматека*. 2015. № 20. С. 63–68.
5. Duan X., Guan Y., Li Y. et al. Vitamin D potentiates the inhibitory effect of microRNA-130a in hepatitis C virus replication independent of type I interferon signaling pathway // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol. 2015. ID 508989.
6. Beard J.A., Bearden A., Striker R. Vitamin D and the antiviral state // *J. Clin. Virol.* 2011. Vol. 50. № 3. P. 194–200.
7. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2010. Vol. 88. № 5. P. 441–450.
8. Korucu E., Pur Ozyigit L., Ortakoylu M.G. et al. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015. Vol. 32. № 3. P. 222–227.
9. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis // *J. Transl. Med.* 2009. Vol. 7. ID 28.
10. Gombart A.F., Bhan I., Borregaard N. et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48. № 4. P. 418–424.
11. Arboleda J.F., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-regulated microRNAs: are they protective factors against dengue virus infection? // *Adv. Virol.* 2016. Vol. 2016. ID 1016840.
12. Matsumura T., Kato T., Sugiyama N. et al. 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses hepatitis C virus production // *Hepatology*. 2012. Vol. 56. № 4. P. 1231–1239.
13. Huang J.F., Ko Y.M., Huang C.F. et al. 25-Hydroxyvitamin D suppresses hepatitis C virus replication and contributes to rapid virological response of treatment efficacy // *Hepatology*. 2017. Vol. 47. № 13. P. 1383–1389.
14. He L.J., Zhang H.P., Li H.J. et al. Effect of serum vitamin D levels on cellular immunity and antiviral effects in chronic hepatitis B patients // *Clin. Lab.* 2016. Vol. 62. № 10. P. 1933–1939.



РЕКЛАМА

АкваДетрим®

НАДЕЖНАЯ ОПОРА
НА КАЖДОМ ЭТАПЕ
ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ



Рег. удостоверение П №014088/01

Лекарственный препарат витамина D в готовой для усвоения¹ и удобной для дозирования² форме. Включен в Клинические рекомендации по коррекции дефицита витамина D у взрослых³.



ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ. (495) 702-9503

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы / Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: Торус Пресс, 2015.
2. В 1 капле АкваДетрим® содержится 500 МЕ витамина D. Флакон с капельницей. Данные ИМП.
3. Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». Москва, 2015.

15. Petta S., Camma C., Scazzone C. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. № 4. P. 1158–1167.
16. Villar L.M., Del Campo J.A., Ranchal I. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis // *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19. № 35. P. 5917–5924.
17. Garcia-Alvarez M., Pineda-Tenor D., Jimenez-Sousa M.A. et al. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis // *Hepatology*. 2014. Vol. 60. № 5. P. 1541–1550.
18. Kim H.B., Myung S.K., Lee Y.J., Park B.J. Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomised controlled trials // *J. Hum. Nutr. Diet*. 2017. [Epub. ahead of print].
19. Telcian A.G., Zdrengeha M.T., Edwards M.R. et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro // *Antiviral. Res*. 2017. Vol. 137. P. 93–101.
20. Zdrengeha M.T., Makrinioti H., Bagacean C. et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections // *Rev. Med. Virol*. 2017. Vol. 27. № 1.
21. Hansdottir S., Monick M.M., Lovan N. et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappa B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state // *J. Immunol*. 2010. Vol. 184. № 2. P. 965–974.
22. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // *BMJ*. 2017. Vol. 356. ID i6583.
23. Mostafa A., Jalilvand S., Shoja Z. et al. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis // *J. Med. Virol*. 2017. Vol. 89. № 7. P. 1309–1313.
24. Rech M.A., Fleming J.N., Moore C.L. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant // *Exp. Clin. Transplant*. 2014. Vol. 12. № 2. P. 95–100.
25. Thappa D.M., Chiramel M.J. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts // *Indian Dermatol. Online J*. 2016. Vol. 7. № 5. P. 364–370.
26. Özgu E., Yilmaz N., Baser E. et al. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? // *J. Exp. Ther. Oncol*. 2016. Vol. 11. № 3. P. 177–180.
27. Zimmerman R.K., Lin C.J., Raviotta J.M., Nowalk M.P. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? // *Hum. Vaccin. Immunother*. 2015. Vol. 11. № 10. P. 2345–2349.
28. Shim J., Perez A., Symanski E., Nyitray A.G. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and human papillomavirus cervicovaginal infection in women in the United States // *J. Infect. Dis*. 2016. Vol. 213. № 12. P. 1886–1892.
29. Moscarelli L., Annunziata F., Mjeshtri A. et al. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin D in a renal transplant recipient // *Case Rep. Transplant*. 2011. Vol. 2011. ID 368623.
30. Wang G., Lei L., Zhao X. et al. Calcitriol inhibits cervical cancer cell proliferation through downregulation of HCCR1 expression // *Oncol. Res*. 2014. Vol. 22. № 5–6. P. 301–309.
31. González-Duarte R.J., Cázares-Ordoñez V., Romero-Córdoba S. et al. Calcitriol increases Dicer expression and modifies the microRNAs signature in SiHa cervical cancer cells // *Biochem. Cell. Biol*. 2015. Vol. 93. № 4. P. 376–384.
32. Reichrath J., Rafi L., Müller S.M. et al. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in cervical carcinoma // *Histochem. J*. 1998. Vol. 30. № 8. P. 561–567.
33. Zinser G.M., Sundberg J.P., Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis // *Carcinogenesis*. 2002. Vol. 23. № 12. P. 2103–2109.
34. Hosono S., Matsuo K., Kajiyama H. et al. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2010. Vol. 64. № 4. P. 400–409.
35. Vahedpoor Z., Jamilian M., Bahmani F. et al. 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. Vol. 8. № 1. P. 58–67.

Antiviral Effects of Vitamin D as the Factor of Resistance Increase to Papilloma Infection and Malignant Diseases of the Cervix

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin¹, D.Ye. Frolova², A.N. Gromov², N.P. Lapochkina²

¹ Federal Research Center 'Computer Science and Control' of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

In addition to the manifested antibacterial effect, vitamin D also has an antiviral effect. By increasing the expression of interferon-alpha, cathelicidin, defensin and antiviral microRNAs, vitamin D activates different mechanisms of innate antiviral immunity. The results of fundamental and clinical studies show the necessity to compensate vitamin D deficiency for successful therapy of viral hepatitis, respiratory infections and human papilloma virus. The antiviral effects of vitamin D are also important to increase the efficiency of the prevention and treatment of cervical tumor diseases.

Key words: vitamin D, human papilloma virus, cervical cancer, Aquadetrim