

С.О. ГАЛНИКІНА, д. мед. н., професор  
/Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського/

## Роль вітаміну D у канцерогенезі шкіри

Вітамін D є жиророзчинним провітаміном, основною біологічною функцією якого є підтримка гомеостазу кальцію і фосфору у сироватці крові. Він сприяє засвоєнню кальцію в кишечнику і реабсорбції в нирках і пригнічує секрецію паратиреоїдних гормонів. Таким чином, вітамін D забезпечує нормальну мінералізацію кісток шляхом регулювання росту кісток і ремоделювання діяльності остеобластів і остеокластів. Дефіцит вітаміну D має значний вплив на кістково-м'язову систему, спричиняючи рахіт у дітей та остеопороз у дорослих. На додаток до своєї ролі у функціонуванні ендокринної та кістково-м'язової системи, вітамін D бере участь у функціонуванні імунної і серцево-судинної систем та запальних процесах, окрім своїх інших функцій він також регулює фагоцитоз макрофагів та сповільнює активацію макрофагів. Багато генів, що кодують білки, які регулюють клітинну проліферацію, диференціювання і апоптоз, модулюються, зокрема, вітаміном D. Існує зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і смертністю, зокрема смертністю при захворюванні на рак та одужанням від раку. Дослідження пов'язують низькі показники захворюваності на рак простати і яєчників із проживанням в більш низьких географічних широтах. Хворі на рак, які проходять лікування в літній період, показують кращі показники, ніж ті, які проходять лікування у зимовий період, припускаючи, що позитивні зміни при раці можуть бути пов'язані з рівнем вітаміну D.

Ключовим фактором, який ускладнює визначення взаємозв'язку між вітаміном D і виникненням раку шкіри, є ультрафіолетове випромінювання. Той же спектр ультрафіолетового випромінювання, який каталізує продукування вітаміну D у шкірі, також викликає пошкодження ДНК, яке може призвести до епідермальних злоякісних новоутворень.

Доведено, що вітамін D сповільнює сигнальний шлях гену *hedgehog*, основний шлях розвитку базально-клітинного раку. Кератиноцити, з яких походять клітини базально-клітинного раку також виявляють залежність від рецептора вітаміну D. В одному з досліджень виявлено, що периферичні клітини базально-клітинного раку мали більшу вираженість рецептора вітаміну D, ніж суміжні епідермальні клітини чи клітини без змін.

У контексті досліджень на тваринах у мишей, у яких були відсутні рецептори вітаміну D, частіше розвивались пухлини шкіри (в першу чергу, базально-клітинний рак) при впливі канцерогену ніж у тих тварин, які жили у природніх умовах. Розвиток базально-клітинного раку у мишей, позбавлених функціонуючого рецептора вітаміну D, демонструє важливість вітаміну D в регуляції потоку сигнального шляху гену *hedgehog*.

Миші, у яких відсутній рецептор вітаміну D, продемонстрували схильність до розвитку плоскоклітинного раку при дії високої і тривалої дози УФВ. Окрім цього, як і у випадках базально-клітинного раку, 1,25 (ОН) 2D інгібує ріст клітин плоскоклітинного раку і у природніх, і у штучних умовах. Аналоги вітаміну D інгібують ріст клітин шляхом індукції клітинного циклу, який прискорює синтез ДНК та апоптоз у колоніях клітин плоскоклітинного раку. У мишей місцеве застосування 1,25 (ОН) 2D інгібує розвиток хімічно-індукованих пухлин залежно від величини дози; схожі результати були отримані з аналогами вітаміну D. Окрім цього, місцеве застосування 1,25 (ОН) 2D прискорює очищення циклобутанових димерів, утворення яких характерно при пошкодженні ДНК, спровокованому УФ-випромінюванням. Той факт, що рецептор вітаміну D індукується ізоформою гена-супресора пухлин, має вирішальне значення для здатності кератиноцитів розпочати процес відновлення ДНК після УФ-опромінення. Таким чином, вітамін D може взаємодіяти з генами-супресорами пухлин (p53 або p63), підвищуючи активність генів нуклеотидної репарації або інших ферментів репарації ДНК.

Кількість доказів того, що вітамін D може відігравати роль при меланомі, постійно збільшується. У культивованих клітинах меланоми, ксенотрансплантах меланоми і в первинних тканинах меланоми була виявлена експресія рецептора вітаміну D. Як і при базально-клітинній формі раку, експресія рецептора вітаміну D є сильнішою у клітинних лініях меланоми, ніж у нормальних меланоцитів.

Лабораторні дані вказують на роль вітаміну D у розвитку меланоми і прогресі пухлини. Нещодавнє дослідження, здійснене Field and Newton-Bishop, вказує, що оптимальним є рівень концентрації вітаміну D від 70 до 100 нмоль /л (28–40 нг/мл) для пацієнтів з меланомою, тому що лабораторні дані показують, що підтримка вищої концентрації вітаміну D може впливати на проліферацію пухлинних клітин.

Проте, на сьогодні не існує консенсусу щодо поточних клінічних рекомендацій для споживання вітаміну D і оптимального рівня в сироватці крові у пацієнтів з меланомою і людей, схильних до ризику меланоми. Отримані на сьогодні дані спонукають до подальших досліджень для вивчення цього питання з метою розробки профілактичних заходів розвитку раку шкіри.