

Научная статья

УДК 616-006.04

DOI: 10.17816/pmj40211-21

АНАЛИЗ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D В ПЛАЗМЕ КРОВИ И РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

В.Е. Моисеенко^{1,2}, С.А. Попов¹, А.В. Павловский¹, Е.С. Удовиченко^{1*}, Д.А. Гранов^{1,2}

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова, г. Санкт-Петербург,

²Первый Санкт-Петербургский медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Россия

ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D METABOLITE CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA AND PANCREATIC CANCER. EXPERIENCE OF ONE CENTER

V.E. Moiseenko^{1,2}, S.A. Popov¹, A.V. Pavlovsky¹, E.S. Udovichenko^{1*}, D.A. Granov^{1,2}

¹Academician A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St-Petersburg,

²Academician I.P. Pavlov First St-Petersburg Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать уровни дегидрохолекальциферола у пациентов с различными формами злокачественных новообразований поджелудочной железы и хроническим панкреатитом. Раннее выявление злокачественных новообразований имеет важное практическое значение для улучшения результатов лечения.

© Моисеенко В.Е., Попов С.А., Павловский А.В., Удовиченко Е.С., Гранов Д.А., 2023

тел. +7 981 825 23 16

e-mail: prosko111girl@gmail.com

[Моисеенко В.Е. – кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2, доцент кафедры радиологии и хирургических технологий факультета последипломного образования; Попов С.А. – кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог, заведующий отделением хирургии № 2; Павловский А.В. – доктор медицинских наук, врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2; Удовиченко Е.С. (*контактное лицо) – клинический ординатор отделения хирургии № 2; Гранов Д.А. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий факультета последипломного образования].

© Moiseenko V.E., Popov S.A., Pavlovsky A.V., Udovichenko E.S., Granov D.A., 2023

tel. +7 981 825 23 16

e-mail: prosko111girl@gmail.com

[Moiseenko V.E. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist of the Surgery Unit № 2, Associate Professor of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the Faculty of Postgraduate Education; Popov S.A. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist, Head of the Surgery Unit № 2; Pavlovsky A.V. – MD, PhD, surgeon, oncologist of the Surgery Unit № 2; Udovichenko E.S. (*contact person) – clinical resident of the Surgery Unit № 2; Granov D.A. – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Chief Scientist, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the Faculty of Postgraduate Education].

Материалы и методы. В когортное исследование включены данные 160 пациентов, прошедших обследование и лечение в ФГБУ РНЦРХТ им акад. А.М. Гранова в период с 2018 по 2022 г. В основную группу включены 89 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом рака поджелудочной железы без метастазов. В группу контроля включен 71 пациент с установленным диагнозом хронического панкреатита. Контроль концентрации витамина D выполняли до начала лечения.

Результаты. Размер опухолевого узла при локализации патологического процесса в головке поджелудочной железы варьировался от 2,1 до 6,3 см. В подгруппе больных с опухолевым поражением головки поджелудочной железы декомпрессия желчных протоков в связи с механической желтухой была выполнена у 43 (82,6 %) человек. При сравнительной оценке показателей концентрации 25(OH)D у 36 (69,2 %) человек основной группы установлены различные степени снижения концентрации витамина D в плазме крови. Наиболее часто выраженный дефицит витамина D диагностирован у пациентов с локализацией опухоли в головке поджелудочной железы (8 (15,9 %) больных). Из 37 пациентов с расположением опухолевого узла в теле/хвосте у 25 (67,5 %) определены нормальные значения уровня витамина D в плазме крови, а у 12 (13,4 %) – выявлены различные степени снижения концентрации витамина D. У 2 (16,6 %) больных диагностирован выраженный дефицит витамина D, у 7 (58,3 %) – дефицит витамина D, еще у 3 (25 %) – недостаточность. В контрольной группе исследования у 12 (16,9 %) пациентов определено снижение уровня витамина D. Выраженный дефицит витамина D диагностирован у 3 (4,2 %), дефицит витамина D – у 4 (5,6 %), а недостаточность витамина D – у 7 (9,8 %), нормальные значения данного показателя зарегистрированы у 57 (80,2 %) человек.

Выводы. Учитывая полученные нами данные о достоверной связи дефицита и недостаточности витамина D и раком головки поджелудочной железы, а также данные литературы, можно сделать предположение о перспективе использования данного показателя в качестве маркера раннего выявления ЗНО ПЖ у пациентов групп риска.

Ключевые слова. Рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, раннее выявление, витамин D.

Introduction. An early detection of malignant neoplasms is of great practical importance for improvement of treatment results.

Objective. To analyze the levels of dehydrocholecalciferol in patients with different forms of malignant neoplasms of the pancreas and chronic pancreatitis.

Materials and methods. The cohort study enclosed the data from 160 patients, who were examined and treated in the Academician A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies for the period from 2018 to 2022. The main group included 89 patients with morphologically confirmed diagnosis of the pancreatic cancer without metastases. The control group included 71 patient with the confirmed diagnosis of chronic pancreatitis. Vitamin D concentration was controlled prior to treatment.

Results. The size of the tumor node with the location of pathological process in the head of the pancreas varied from 2.1 to 6.3 cm. In the subgroup of patients with tumor lesion of the head of the pancreas, decompression of biliary ducts due to mechanical jaundice was implemented in 43 (82.6 %) persons. When comparing the indicators of 25(OH)D concentration, in 36 (69.2 %) patients of the main group, different degrees of fall of vitamin D concentration in blood plasma were found. Most often a pronounced deficit of vitamin D was diagnosed in patients with the tumor localized in the head of the pancreas (8 (15.9 % patients). Out of 37 patients with localization of the tumor node in the body/tail, 25 (67.5 %) persons demonstrated normal values of blood plasma vitamin D and 12 (13.4 %) – different degrees of decrease in vitamin D concentration. A marked deficit of vitamin D was diagnosed in 2 (16.6 %) patients, deficit of vitamin D – in 7 (58.3 %), insufficiency – in 3 (25 %). In the control group, decrease in vitamin D level was determined in 12 (16.9 %) patients. An apparent deficit of vitamin D was diagnosed in 3 (4.2 %) patients, deficit of vitamin D – in 4 (5.6 %), and insufficiency of vitamin D – in 7 (9.8 %); normal values were registered in 57 (80.2 %) persons.

Conclusions. Taking into account the obtained data regarding a reliable association between the deficit and insufficiency of vitamin D and the cancer of the head of the pancreas as well as literature data, it is worthwhile to use this indicator as a marker of early detection of pancreatic cancer in risk group patients.

Keywords. Pancreatic cancer, chronic pancreatitis, early detection, vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международного фонда изучения рака, злокачественные новообразования поджелудочной железы (ЗНО ПЖ) занимают лидирующие позиции среди всех онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта по частоте поздней выявляемости и смертности. Более чем у 75 % пациентов на момент первичной диагностики заболевание представлено неоперабельной стадией. В 80 % случаев опухоль локализуется в головке поджелудочной железы. [1]. Витамин D известен как важное составляющее рациона человека и является предшественником метаболитов: эргокальциферола (витамин D₂) и холекальциферола (витамин D₃), которые регулируют широкий спектр физиологических процессов. Оба метаболита переносятся при помощи транспортных белков плазмы крови в печень, где под действием фермента 25-гидроксилазы они превращаются в активную форму – 25(OH)D. Биологически активная форма витамина D, холекальциферол или витамин D₃ 1,25(OH), синтезируется в почках. В отличие от других витаминов, витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина. Во-первых, он биологически не активен; во-вторых, не является кофактором ни одного из известных энзимов; в-третьих, может самостоятельно синтезироваться в организме человека, причем синтез его происходит из холестерина подобно всем стероидным гормонам. За счет двухэтапного метаболизма в организме он превращается в активную форму, при этом биологическое действие молекулы проявляется вдали от места своего непосредственного синтеза. Он оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами витамина D, располагающимися на мембране ядер в клетках-мишенях. В этом отношении активный метаболит ви-

тамина D ведет себя как настоящий гормон, в связи с чем и получил название D-гормона – термин, который признают не все ученые. В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов в качестве показателя обеспеченности витамином D обычно используют уровень циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина, значения 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л) свидетельствуют о недостаточной обеспеченности организма этим витамином. При адекватной обеспеченности организма концентрация находится в диапазоне 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), при выраженном дефиците концентрация снижается до уровня < 10 нмоль/мл [2]. Помимо роли данного вещества в метаболизме костной, нервной, соединительной ткани, исследования последних десятилетий показали, что активность витамина D может играть роль в патогенезе онкозаболеваний [3]. Первое наблюдение связи между дефицитом инсоляции и риском возникновения онкологических заболеваний у населения северных районов в США была опубликована F. Apperly в 1941 г. [4]. В последующем B. Tran et al. на основании ретроспективного анализа 711 пациентов, страдающих раком поджелудочной железы, установил, что дефицит инсоляции приводит к развитию данного заболевания в 30–40 % случаев [5]. В исследовании E. Giovannucci et al., включавшем в себя данные медицинской документации 4286 пациентов с установленным диагнозом неоплазии желудочно-кишечного тракта, в том числе ЗНО ПЖ, авторы констатировали, что снижение концентрации витамина D в плазме крови больных менее 25 нг/мл диагностировано в 17 % случаев неоплазий [6]. C. May et al., на основании данных медицинской документации 178 пациентов установили, что у 87 (49 %) пациентов с установленным диагно-

зом ЗНО ПЖ вне зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса наблюдался дефицит витамина D, а у 44 (25 %) – недостаточность [7]. Анализ литературных данных о связи недостаточности и дефицита витамина D в плазме крови и развития ЗНО ПЖ стал теоретической основой для попытки использования показателей концентрации данного витамина и его метаболитов в плазме крови в раннем выявлении этой патологии у лиц пожилого и старческого возраста, входящих в группы риска развития [8–10].

Цели исследования – проанализировать уровни дегидрохолекальциферола у пациентов с различными формами злокачественных новообразований поджелудочной железы и хроническим панкреатитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В когортное исследование включены данные 160 пациентов, прошедших обследование и лечение в ФГБУ РНЦРХТ им акад. А.М. Гранова в период с 2018 по 2022 г. В основную группу исследования включено 89 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО ПЖ. Учитывая морфофункциональные особенности органа, пациенты основной группы были разделены на следующие подгруппы: с расположением опухоли в головке поджелудочной железы ($n = 52$), с локализацией патологического процесса в теле и хвосте поджелудочной железы ($n = 37$). В контрольную группу взяты данные 71 пациента с установленным диагнозом хронического панкреатита. В основную группу исследования включены пациенты с неметастатической формой заболевания. Каждому пациенту групп исследования после ночного голодания трижды с перерывом в 7 дней выполняли анализ крови на концентрацию витами-

на 25(ОН)D. Лабораторную диагностику концентрации витамина D и его метаболитов проводили при помощи масс-спектрометрии на базе жидкостной хроматографии. С целью оценки распространенности опухоли в подгруппе больных с локализацией узла в головке поджелудочной железы проводили оценку размера патологического очага на основании данных инструментальных исследований (МСКТ). Для интерпретации результатов уровня витамина D плазмы крови использовали критерии Российской ассоциации эндокринологов и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. Статистическую обработку результатов проводили при помощи дисперсионного анализа, критерия Краскела – Уоллиса для независимых выборок и таблицы сопряженности. Для определения достоверности связи уровня витамина D в крови пациентов и возникновения ЗНО ПЖ использован точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группах исследования возраст больных варьировался от 51 до 79. Средний возраст составил $64,3 \pm 3,1$ г. ($p = 0,75$). В основной группе были 51 (57 %) мужчина, 38 (43 %) женщин. В группе контроля – 49 (69 %) мужчин, 22 (31 %) женщины. Размер опухолевого узла при локализации патологического процесса в головке поджелудочной железы по данным МСКТ варьировался от 2,1 до 6,3 см, в среднем $4,2 \pm 0,7$ см. В подгруппе больных с опухолевым поражением головки поджелудочной железы декомпрессия желчных протоков в связи с механической желтухой была выполнена 43 (82,6 %) пациентам. При сравнительной оценке показателей концентрации 25(ОН)D у 36 (69,2 %) человек основной группы установлены различные степени снижения концентрации витамина D в плазме крови. Выраженный

дефицит витамина D в группе пациентов с установленным диагнозом ЗНО головки поджелудочной железы диагностирован у 8 (15,1 %) больных, дефицит витамина D – у 11 (21,5 %), недостаточность – у 5 (9,6 %), нормальные значения витамина D – у 28 (53,8 %). Из 37 пациентов с установленным диагнозом ЗНО тела/хвоста поджелудочной железы: у 25 (67,5 %) определены нормальные значения уровня витамина D в плазме крови, у 2 (5,4 %) – диагностирован выраженный дефицит витамина D, дефицит и недостаточность – у 7 (18,9 %) и 3 (8,2 %) человек соответственно. В контрольной группе пациентов с установленным диагнозом хронического панкреатита выраженный дефицит витамина D установлен у 3 (4,4 %), дефицит – у 4 (5,6 %), а недостаточность – у 7 (9,8 %), нормальные уровни витамина D в плазме крови установлены у 57 (80,2 %) пациентов (рисунок).

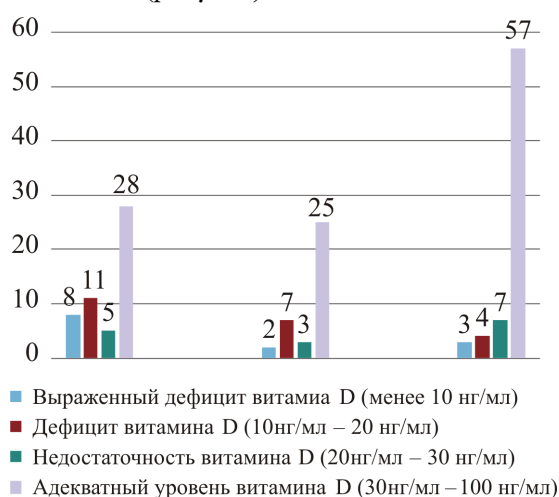


Рис. Распределение пациентов групп исследования в соответствии с уровнем витамина D в плазме крови

Уровень значимости соответствует значению $p = 0,003$, следовательно, есть различия распределений рангового признака «концентрация витамина D», таким образом, не все распределения данного показателя в

группах пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, ЗНО головки и ЗНО тела/хвоста поджелудочной железы, одинаковы. Точный критерий Фишера для определения связи между сниженной концентрацией витамина D в плазме крови пациентов и ЗНО ПЖ равен 0,006. Таким образом, выявленная связь между недостаточностью и дефицитом витамина D и раком головки поджелудочной железы достоверна.

Снижение концентрации витамина D лежит в основе многих патологических процессов в организме человека. Физиологические эффекты витамина D в организме человека во многом сопряжены с эпигенетическим механизмом действия его метаболитов, что позволило ряду исследователей отнести данный витамин к гормонам. В соответствии с этим, по мнению ряда исследователей и клиницистов, патологические состояния, связанные со снижением концентрации и активности витамина D и его метаболитов могут иметь негативные последствия для организма человека. По данным отечественных и иностранных авторов, к патологическим состояниям, ассоциированным с дефицитом витамина D, относятся не только патология костной, нервной, сердечно-сосудистой и иммунной системы, но и отдельные формы рака, в том числе ЗНО ПЖ [2; 3; 11]. По данным литературы, наиболее очевидна связь концентрации витамина D и канцерогенеза рака поджелудочной железы в когортах пациентов пожилого и старческого возраста. По данным крупного исследования M. Waterhouse et al., включавшем 8527 пациентов, страдающих ЗНО ПЖ и дефицитом витамина D, возраст больных в группах исследования находился в диапазоне от 60 до 79 лет, что соответствует категории пожилого и старческого возраста по классификации ВОЗ [12]. В нашем исследовании возраст пациентов варьировался от 51 до 79, а средний

возраст составил $64,3 \pm 3,1$ г. ($p = 0,75$), что вполне соответствует данным вышеуказанных авторов. Одним из факторов, способствующих широкому распространению соматической патологии, обусловленной дефицитом витамина D, является дефицит данного витамина в общей популяции населения северных регионов России [13; 14]. По данным крупного мониторингового исследования, проведенного в 2021 г., у проживающих в регионах, расположенных в широтах от 45° до 70° , недостаточность и дефицит витамина D зарегистрированы у 55,96 и 84,01 % испытуемых соответственно [15]. В нашем исследовании недостаточность и дефицит витамина D во всех группах исследования выявлены у 50 (31,2 %) человек, что в общем соответствует вышеуказанным литературным данным. Эпидемиологические исследования показали корреляцию между концентрацией витамина D в крови и риском развития рака поджелудочной железы. В исследовании B. Wolpin на основании анализа данных 1167 пациентов, проходивших лечение в медицинских учреждениях США, авторы установили факт, что при уровне витамина D в крови более 60 нг/мл риск развития ЗНО ПЖ значительно снижался во всех группах исследования [16]. Стоит отметить, что дефицит витамина D в общей популяции характерен и для пациентов с другими ЗНО [17–18]. В нашем исследовании выраженный дефицит витамина D достоверно чаще диагностировали в группе пациентов с локализацией опухоли в головке железы – у 8 (15,1 %) человек, в группе больных с локализацией опухоли в теле/хвосте поджелудочной железы – у 2 (5,4 %), и ни у одного больного в группе пациентов, страдающих хроническим панкреатитом (точный критерий Фишера 0,006). Полученные результаты, по нашему мнению, можно объяснить синдромом мальабсорбции и бременем

ЗНО ПЖ у пациентов основной группы. По данным Ng Kimmie et al. наличие ЗНО достоверно коррелирует со снижением концентрации витамина D в крови, что обусловлено общим влиянием опухоли на биохимические процессы организма [19]. В 1991 г. в своей работе S. Klapdor et al. отметили тенденцию к снижению концентрации витамина D в плазме крови у пациентов с ЗНО поджелудочной железы и хроническим панкреатитом. Однако в данном исследовании авторы проводили контроль лабораторных показателей у пациентов в группе ЗНО ПЖ после проведенного оперативного лечения, что, по мнению исследователей, влияло на конечные результаты [20]. При формировании основной группы исследования обязательным критерием включения было отсутствие в анамнезе хирургического вмешательства на поджелудочной железе до анализа концентрации витамина D. Данный критерий был установлен на основании работы T. Armstong et al., которые установили, что после хирургических вмешательств на поджелудочной железе (панкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, дистальная резекция) возникает экзокринная дисфункция органа, которая приводит к мальабсорбции, что сопровождается снижением концентрации витамина D ниже 16 нг/мл [21]. Таким образом, в нашем исследовании пациентам основной группы контроль концентрации витамина D в обеих группах проводили до оперативного лечения. При расположении опухоли в головке узла в головке поджелудочной железы происходит блок панкреатического протока, и секрет железы не поступает в просвет двенадцатиперстной кишки, что приводит к нарушению биохимических процессов ранней стадии пищеварения, мальабсорбции и, как следствие, нарушению всасывания нутриентов, в частности витамина D. При хроническом панкреатите

происходит фиброзирование стромы железы, что приводит к уменьшению выработки секрета органа, но транзит его в просвет двенадцатиперстной кишки не изменен, ввиду этого процессы всасывания нутриентов в ЖКТ замедлены, но не нарушены [22]. По данным нашего исследования, размер опухолевого узла при поражении головки органа варьировался от 2,1 до 6,3 см. Корреляционный анализ наших данных показал, что дефицит витамина D наблюдался в одинаковой степени как при «малых» (до 2,5 см), так при «больших» (более 2,5 см) размерах опухолевого узла. Протоковая аденокарцинома при расположении в головке железы, даже на ранних стадиях болезни и при небольших размерах патологического узла, вызывает обтурацию протока, нарушая пассаж сока, что неизбежно приводит к мальабсорбции нутриентов, в частности витамина D, сопровождающейся дефицитом его в плазме крови больных, в отличие от другой патологии железы, например, хронического панкреатита. Таким образом, контроль концентрации витамина D в плазме крови может потенциально выступать в качестве одного из маркеров опухолевого поражения головки поджелудочной железы на этапе до проявления клинически значимых симптомов болезни, таких как механическая желтуха. Безусловный интерес вызывает анализ данных о связи концентрации витамина D с прогнозом течения ЗНО различных локализаций, в том числе ЗНО желудочно-кишечного тракта. Хотя нормальные значения концентрации витамина D ассоциированы с лучшим прогнозом у больных раком толстой кишки и меньшей частотой рецидивов заболевания и смертности у больных меланомой, прогностическое значение концентрации уровня витамина D не было статистически значимым [23; 24]. В работе C. May et al., исследователи не обнаружили достоверно

значимой связи между дефицитом витамина D и прогнозом течения ЗНО ПЖ. Однако многофакторный анализ, проведенный исследователями, показал зависимость уровня витамина D в плазме крови пациентов с установленным диагнозом ЗНО ПЖ и прогнозом болезни. По мнению авторов, на результат исследования повлиял ретроспективный характер работы и небольшая выборка пациентов (178 человек), что диктует необходимость проведения дальнейших исследований [24]. В нашем исследовании оценка прогностического потенциала концентрации витамина D в плазме крови не проводилась, что в некоторой мере ограничивает клиническое применение результатов данного исследования, но в то же время дает предпосылки для продолжения поисков в этом направлении.

Выводы

1. Учитывая полученные нами данные о достоверной связи дефицита и недостаточности витамина D и раком головки поджелудочной железы, а также данные литературы, можно сделать предположение о перспективе использования данного показателя в качестве одного из маркеров раннего выявления ЗНО ПЖ у пациентов групп риска.

2. Имеется значительный научный потенциал использования контроля концентрации витамина D для диагностики ЗНО ПЖ на доклинической стадии развития болезни. Значимость данного показателя в раннем выявлении ЗНО ПЖ может повышаться при наличии сопутствующих факторов, таких как возраст, впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа, рост онкомаркера СА 19-9.

3. Дальнейшее изучение данной связи может создать теоретическую базу разработки специализированных программ, что позволит выявлять заболевание на ранних

стадиях и улучшит результаты проводимого лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures: Special section—Pancreatic cancer. Atlanta, GA 2013, available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>.
2. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии 2016; 62 (4): 60–61.
3. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Попов С.А., Ковенко А.Е., Соловьева Л.А., Семенов К.Н., Шаройко В.В., Гранов Д.А. Витамин D и рак поджелудочной железы: влияние на онкогенез, перспективы использования в диагностике и лечении. Медицинский алфавит 2022; 1 (5): 29–37.
4. Apperly F.L. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. Cancer Res. 1941; 1: 191–195.
5. Tran B., Whiteman D.C., Webb P.M., Fritschi L., Fawcett J., Risch H.A., Lucas R., Pandeya N., Schulte A., Neale R.E. Queensland Pancreatic Cancer Study Group. Association between ultraviolet radiation, skin sun sensitivity and risk of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol 2013; 37 (6): 886–92. DOI: 10.1016/j.canep.2013.08.013
6. Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B., Hollis B.W., Fuchs C.S., Stampfer M.J., Willett W.C. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst 2006; 98 (7): 451–9. DOI: 10.1093/jnci/djj101
7. May Cho, Parvin F. Peddi, Kevin Ding, Ling Chen, Denise Thomas, Jian Wang, Albert C Lockhart, Benjamin Tan & Andrea Wang-Gillam. Vitamin D deficiency and prognostics among patients with pancreatic adenocarcinoma. Journal of Translational Medicine 2013; 11: 206.
8. Pubudu Bulathsinghala, Kostas N. Syrigos, and Mubammad W. Saif. Role of Vitamin D in the Prevention of Pancreatic Cancer. J Nutr Metab 2010; 2010: 721365.
9. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer. Int J Epidemiol 1980; 9 (3): 227–231. DOI: 10.1093/ije/9.3.227
10. Easty D.J., Farr C.J., Hennessy B.T. New Roles for Vitamin D Superagonists: From COVID to Cancer. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; (12): 644298. DOI: 10.3389/fendo.2021.644298
11. Melek K.E., Hasan M., Seyda G., Mukrem U., Fatma Y.M., Hasan S. More sunlight exposure may improve the overall survival in patients with pancreas cancer. Journal of Oncological Sciences 2016; 2 (2–3): 73–76. DOI: 10.1016/j.jons.2016.08.002
12. Waterhouse M., Risch H.A., Bosetti C., Anderson K.E., Petersen G.M., Bamlet W.R., Cotterchio M., Cleary S.P., Ibiebele T.I., La Vecchia C., Skinner H.G., Strayer L., Bracci P.M., Maisonneuve P., Bueno-de-Mesquita H.B., Zaton Ski W., Lu L., Yu H., Janik-Konieczny K., Polesel J., Seraino D., Neale R.E. Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. Ann Oncol 2015; 26 (8): 1776–1783. DOI: 10.1093/annonc/mdv236
13. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2008; 87 (4): 124–129.
14. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. Вопросы современной педиатрии 2013; 12: 20–25.

15. *Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пугарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А.* Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67 (2): 84–92.

16. *Wolpin B.M., Ng K., Bao Y.* Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (1): 82–91. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0836

17. *Forrest K.Y., Stubldreber W.L.* Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31: 48–54. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.12.001.

18. *Giovannucci E.* Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 84–88. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.12.002.

19. *Kimmie Ng., Jeffrey A. Meyerhardt, Kana Wu, Diane Feskanich, Bruce W. Hollis, Edward L. Giovannucci, Charles S. Fuchs.* Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 18.

20. *Klapdor S., Richter E., Klapdor R.* Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res* 1991; 32: 8–13.

21. *Armstrong T., Strommer L., Ruiz-Jasbon F.* Pancreaticoduodenectomy for periampullary neoplasia leads to specific micronutrient deficiencies. *Pancreatology* 2007; 7: 37–44. DOI: 10.1159/000101876.

22. *Thilo Hackert, Kerstin Schütte and Peter Malfertheiner* The Pancreas: Causes for Malabsorption. *Viszeralmedizin* 2014; 30 (3): 190–197.

23. *Wesa K., Cronin A., Segal N.H.* Serum 25-hydroxy vitamin D (vit D) and survival in colorectal cancer (CRC): a retrospective

analysis (abstract 3615). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 289–295

24. *Newton-Bishop J.A., Beswick S., Rander-son-Moor J.* Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5439–44. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1135

REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures: Special section–Pancreatic cancer. Atlanta, GA 2013, available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>.

2. *Pigarova E.A., Rozbinskaya L.YA., Belaya ZH.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I.* Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike deficita vitamina D u vzroslyh. *Problemy endokrinologii* 2016; 62 (4): 60–61 (in Russian).

3. *Moiseenko V.E., Pavlovskij A.V., Popov S.A., Kovenko A.E., Solov'eva L.A., Semenov K.N., SHarojko V.V., Granov D.A.* Vitamin D i rak podzheludochnoj zhelezy: vliyanie na onkogenezy, perspektivy ispol'zovaniya v diagnostike i lechenii. *Medicinskij alfavit* 2022; 1 (5): 29–37 (in Russian).

4. *Apperly F.L.* The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res.* 1941; 1: 191–195.

5. *Tran B., Whiteman D.C., Webb P.M., Fritschi L., Fawcett J., Risch H.A., Lucas R., Pandeya N., Schulte A., Neale R.E.* Queensland Pancreatic Cancer Study Group. Association between ultraviolet radiation, skin sun sensitivity and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37 (6): 886–92. DOI: 10.1016/j.canep

6. *Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B., Hollis B.W., Fuchs C.S., Stampfer M.J., Willett W.C.* Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in

men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (7): 451–459. DOI: 10.1093/jnci/djj101

7. May Cho, Parvin F Peddi, Kevin Ding, Ling Chen, Denise Thomas, Jian Wang, Albert C Lockhart, Benjamin Tan & Andrea Wang-Gillam. Vitamin D deficiency and prognostics among patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Translational Medicine* 2013; 11: 206.

8. Pubudu Bulathsinghala, Kostas N. Syrigos, and Mubammad W. Saif. Role of Vitamin D in the Prevention of Pancreatic Cancer. *J Nutr Metab.* 2010; 2010: 721365.

9. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer. *Int J Epidemiol* 1980; 9 (3): 227–231. DOI: 10.1093/ije/9.3.227

10. Easty D.J., Farr C.J., Hennessy B.T. New Roles for Vitamin D Superagonists: From COVID to Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; (12): 644298. DOI: 10.3389/fendo.2021.644298

11. Melek K.E., Hasan M., Seyda G., Mukrem U., Fatma Y.M., Hasan S. More sunlight exposure may improve the overall survival in patients with pancreas cancer. *Journal of Oncological Sciences* 2016; 2 (2–3): 73–76. DOI: 10.1016/j.jons.2016.08.002

12. Waterhouse M., Risch H.A., Bosetti C., Anderson K.E., Petersen G.M., Bamlet W.R., Cotterchio M., Cleary S.P., Ibiebele T.I., La Vecchia C., Skinner H.G., Strayer L., Bracci P.M., Maisonneuve P., Bueno-de-Mesquita H.B., Zaton Ski W., Lu L., Yu H., Janik-Konieczny K., Polesel J., Serraïno D., Neale R.E. Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1776–1783. DOI: 10.1093/annonc/mdv236

13. Korovina N.A., Zabarova I.N., Dmitrieva YU.A. Sovremennye predstavleniya o fiziologicheskoy roli vitamina D u zdorovyh i bol'nyh detej. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2008; 87 (4): 124–129.

14. Zabarova I.N., Yablochkova S.V., Dmitrieva YU.A. Izvestnye i neizvestnye efekty vitamina D. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2013; 12: 20–25 (in Russian).

15. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.YA., Troshina E.A. Deficit vitamina D v Rossii: pervye rezul'taty registrovogo neintervencionnogo issledovaniya chastoty deficita i nedostatochnosti vitamina D v razlichnyh geograficheskikh regionah strany. *Problemy endokrinologii* 2021; 67 (2): 84–92 (in Russian).

16. Wolpin B.M., Ng K., Bao Y. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (1): 82–91. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0836

17. Forrest K.Y., Stuhldreher W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011; 31: 48–54.

18. Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 84–8.

19. Kimmie Ng, Jeffrey A. Meyerhardt, Kana Wu, Diane Feskanich, Bruce W. Hollis, Edward L. Giovannucci, Charles S. Fuchs. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 18.

20. Klapdor S., Richter E., Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res.* 1991; 32: 8–13.

21. Armstrong T., Strommer L., Ruiz-Jasbon F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary neoplasia leads to specific micronutrient deficiencies. *Pancreatol* 2007; 7: 37–44. DOI: 10.1159/000101876.

22. Thilo Hackert, Kerstin Schütte and Peter Malfertheiner The Pancreas: Causes for Malabsorption. *Viszeralmedizin.* 2014; 30 (3): 190–197.

23. Wesa K., Cronin A., Segal N.H. Serum 25-hydroxy vitamin D (vit D) and survival in

colorectal cancer (CRC): a retrospective analysis (abstract 3615). *J Clin Oncol* 2010; 28: 289–295.

24. *Newton-Bishop J.A., Beswick S., Randerson-Moor J.* Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5439–44. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1135.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 19.01.2023

Одобрена: 15.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ связи концентрации метаболитов витамина D в плазме крови и рака поджелудочной железы. Опыт одного центра / В.Е. Моисеенко, С.А. Попов, А.В. Павловский, Е.С. Удовиченко, Д.А. Гранов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 11–21. DOI: 10.17816/pmj40211-21

Please cite this article in English as: Moiseenko V.E., Popov S.A., Pavlovsky A.V., Udovichenko E.S., Granov D.A. Analysis of association between vitamin D metabolite concentration in blood plasma and pancreatic cancer. Experience of one center. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 11-21. DOI: 10.17816/pmj40211-21