

О противоопухолевых эффектах витаминов группы В



Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Филимонова М.В.², Фролова Д.Е.^{1,3}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 211933, Москва, ул. Вавилова, 4; ²Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4;

³Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

В периодической научной литературе встречаются необоснованные «обвинения» витаминов и витаминно-минеральных комплексов (ВМК) якобы в канцерогенном действии. Представленные в настоящей работе результаты систематического обзора литературы, посвященной витаминам группы В, наглядно показывают, что витамины по меньшей мере не влияют на опухолевые риски. При анализе экспериментальных и клинических данных по этой теме следует уделять особое внимание вопросам дозирования витаминов при монотерапии и при использовании в составе ВМК.

Ключевые слова: опухолевые заболевания; онкопатогенез; витамины группы В; биоинформатика; Комплигам В комплекс; анализ больших данных.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Филимонова МВ, Фролова ДЕ. О противоопухолевых эффектах витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):102–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-102-113

On the antitumour effects of B vitamins

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Filimonova M.V.², Frolova D.E.³

¹Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Medical Radiological Research Center named after. A.F. Tsyb, brunch of National Medical Research Radiology Centre, Ministry of Health of Russia, Obninsk; ³Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia;

³8, SheremetevskyPros., Ivanovo 153012, Russia

In periodicals, vitamins and vitamin-mineral complexes (VMCs) are “accused” of having allegedly carcinogenic effects. The results of a systematic review of the literature on B vitamins presented in this paper clearly show that vitamins have at least no influence on tumour risk. When analysing experimental and clinical data on this topic, particular attention should be paid to the dosage of vitamins in monotherapy and when used as part of a VMCs.

Keywords: tumour diseases; oncopathogenesis; B vitamins; bioinformatics; Compligam B complex; big data analysis.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Filimonova MV, Frolova DE. On the antitumour effects of B vitamins. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):102–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-102-113

Витамины группы В являются универсальными модуляторами активности протеома вследствие специфических коферментных и некоферментных взаимодействий с белками. В постгеномной перспективе (т. е. при оценке воздействия на геном, транскриптом, протеом и метаболом) коферментные и некоферментные эффекты витаминов группы В задействуют около 1000 белков протеома человека [1, 2].

Вследствие такого широкого спектра воздействия на протеом практически все витамины группы В проявляют противоопухолевые эффекты [3]. Например, витамин В₁₂, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота играют защитную роль против плоскоклеточного рака шейки матки [4]. При сниженных уровнях витамина В₁₂ в сыворотке крови у женщин в постменопаузе риск развития рака молочной

железы значимо повышается [5]. Адьювантная терапия витаминами группы В снижает тяжелые токсические осложнения при химиотерапии немелкоклеточного рака легкого препаратом пеметрексед за счет снижения гипергомоцистемии [6].

Фолаты в количестве 200–450 мкг/сут, особенно в сочетании с витамином В₁₂ (2,6–7,5 мкг/сут), значимо снижали риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе [7, 8]. В метаанализе 47 исследований достаточное потребление фолатов [относительный риск (ОР) 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,95], витаминов В₆ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99), В₂ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76–0,97), А (ОР 0,87; 95% ДИ 0,75–1,03), С (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80–1,06), D (ОР 0,87; 95% ДИ 0,77–0,99) было ассоциировано со снижением риска колоректального рака [8].

Несмотря на существование очевидных молекулярно-биологических механизмов противоопухолевого действия витаминов и соответствующей доказательной базы, в научной литературе периодически «разгоняются» волны огульных обвинений различных витаминов в стиле «Витамины вызывают рак!». Например, группа датских «исследователей» в период 1998–2009 гг. собирала данные по 333 667 пациентам без онкологического диагноза [9], причем пациенты, получавшие витамин В₁₂, были полностью исключены из исследования и данные для них не анализировались. В другой публикации той же группы авторов изучались данные 25 017 пациентов с онкологическими диагнозами в период 1998–2014 гг., и пациенты, принимавшие витамин В₁₂, опять были исключены [10]. И все же формулировка авторами основного вывода обеих исследований была, вообще говоря, эквивалентна утверждению «витамин В₁₂ повышает смертность от рака» [11]. Детальный разбор амальгамы ошибочной аргументации в цитируемых выше публикациях был приведен в работе [12]. Вкратце, во-первых, собирая данные всего лишь по пяти (!) показателям для каждого из пациентов, во-вторых, полностью игнорируя общеизвестные факторы риска опухолевой заболеваемости/смертности (в том числе алкоголь и табакокурение) и, в-третьих, не обладая достаточной компетентностью ни в клинической нутрициологии, ни в интеллектуальном анализе данных, цитируемые выше авторы, тем не менее, смело доказывают «вредоносность» витамина В₁₂. Углубленный разбор всего комплекса публикаций данной группы авторов показал, что у них имелся очевидный коммерческий интерес: обвиняя витамин В₁₂ в проопухолевом действии, авторы, по сути, проводили операцию прикрытия канцерогенных эффектов некоего лекарства от диабета [12]. В 2022 г. был проведен систематический анализ, показавший, что не имеется достаточных оснований утверждать, что высокие уровни витамина В₁₂ в крови, высокое потребление витамина В₁₂ или прием фармакологических доз витамина В₁₂ хоть как-то влияют на повышение опухолевого риска. В то же время дефицит витаминов группы В часто наблюдается у пациентов с раком. Таким образом, вопрос о противоопухолевом действии витаминов, в том числе витаминов группы В, нуждается в систематическом подходе, позволяющем не только максимально учитывать данные биомедицинских исследований, но и обоснованно исключать из анализа публикации, не имеющие научной ценности. В настоящей работе представлены результаты систематического компьютерного анализа научной литературы по противоопухолевым эффектам витаминов группы В, проведенного посредством современных математических методов топологического анализа больших данных.

Материал и методы

По запросу («“Vitamin B₁” OR thiamine OR “Vitamin B₂” OR riboflavin OR “Vitamin B₃” OR “Vitamin PP” OR nicotinamide OR niacin OR “nicotinic acid” OR “Vitamin B₄” OR choline OR “Vitamin B₅” OR “pantothenic acid” OR pantothenate OR “coenzyme A” OR “Vitamin B₆” OR pyridoxine OR pyridoxal OR pyridoxamine OR “Vitamin B₇” OR biotin OR “vitamin H” OR “Vitamin B₈” OR inositol OR myoinositol OR D-chiroinositol OR myo-inositol OR “Vitamin B₉” OR “folic acid” OR folate OR “para-aminobenzoic acid” OR “4-aminoben-

zoic acid” OR PABA OR “Vitamin B₁₂” OR cobalamin OR cyanocobalamin) AND (chemotherapy OR cancer OR tumor OR antitumor OR anti-tumor)» в базе данных (БД) биомедицинских публикаций PubMed было найдено 113 096 ссылок. Мы провели системный компьютерный анализ массива публикаций с использованием методов топологического и метрического анализа больших данных, разрабатываемых в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлёва [13, 14]. Далее результаты изложены по каждому из витаминов группы В.

Результаты

Витамин В₁ (тиамин)

Систематический анализ воздействий тиамин на протеом человека позволил выделить воздействие на структуру нейронов (миелиновая оболочка, активация сигнального пути рецептора аденозина, развитие пирамидальных нейронов, развитие таламуса, гиппокампа, стриатума, коры мозжечка), энергетический метаболизм клетки (синтез аденозинтрифосфата, митохондрии, цикл Кребса), метаболизм углеводов (транскетолаза, гликоли), жиров и аминокислот с разветвленной цепью и кроветворение [15].

В БД PubMed представлена 4031 публикация фундаментальных и клинических исследований взаимосвязи тиамин и различных опухолевых рисков. В частности, установлено, что комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂ в суточной дозе 110 мг/кг проявляет прямые противоопухолевые эффекты. При субхроническом внутривенном введении животным-опухоленосителям (мыши-гибриды F1) в течение 3 нед наблюдалась устойчивая тенденция к торможению роста карциномы легких Льюис (в среднем на 10–20%) без влияния на метастазирование опухолей. Таким образом, комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂ проявляет слабо выраженный, но значимый противоопухолевый эффект (p=0,0062) [16].

Тиамин может быть полезен для противодействия септическим осложнениям опухолевых заболеваний. Наличие у пациента опухолевого заболевания, особенно на фоне химиотерапии, снижает противобактериальный иммунитет. Применение тиамин и витамина С при сепсисе (n=11 330) связано со снижением риска смертности на 29% [17]. Метаанализ 8 исследований (n=1335) показал, что инфузия тиамин, аскорбиновой кислоты и гидрокортизона пациентам с сепсисом приводит к более низкому баллу по шкале SOFA (-0,82; 95% ДИ от -1,15 до -0,48) в течение 72 ч [18].

Кроме повышения риска сепсиса, химиотерапия, приводя к снижению уровня тиамин в сыворотке крови, повышает риск нервно-психических симптомов у пациентов. Логистический анализ подтвердил, что снижение уровня тиамин — значимый фактор, связанный с психоневрологическими симптомами у онкопациентов [n=87; отношение шансов (ОШ) 0,04; 95% ДИ 0,01–0,16; p<0,001]. У пациентов с психоневрологическими симптомами уровень тиамин в сыворотке был значимо ниже (19,5±5,4 нг/мл; n=39), чем в контроле (31,9±14,2 нг/мл; n=48; p=0,001) [19].

Крупномасштабное исследование взаимосвязи между потреблением витаминов группы В и риском рака молочной железы (n=27 853, женщины ≥45 лет) включило наблюдения в течение 4 лет. Потребление витамина В₆ с пищей (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,55–0,99; p=0,05) и с ВМК (0,61; 95% ДИ

0,38–0,98; $p=0,05$) было значимо ассоциировано со сниженным риском рака молочной железы. Общее потребление тиамина (диета + ВМК) также соответствовало снижению онкориска (0,78; 95% ДИ 0,61–1,00; $p=0,05$). Интересно отметить, что потребление витаминов снижало онкориск только у пациенток, которые практически не употребляют алкоголя, и не способствовал снижению риска у алкоголь-зависимых женщин [20].

Витамин В₂ (рибофлавин)

Рибофлавин необходим для биосинтеза флавинаденина динуклеотида и флавиномононуклеотида, входящих в состав 40 ферментов энергетического метаболизма. Доказательные данные указывают на перспективность использования рибофлавина для профилактики/терапии мигрени, анемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, болевых синдромов, депрессивных расстройств и опухолевых заболеваний [21].

В БД PubMed представлено 4207 публикаций по противоопухолевым эффектам витамина В₂. В эксперименте дефицит рибофлавина в пище (0 мг/кг) по сравнению с достаточностью рибофлавина в пище (6 мг/кг) способствует индуцированному N-нитрозометилбензиламином (NMBA) онкогенезу пищевода у крыс, вызывая хроническое воспаление. Профилирование экспрессии генов показало, что воспалительные цитокины фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6 и т. д. были сильно экспрессированы при дефиците рибофлавина [22].

Метаанализ 8 исследований ($n=7750$) подтвердил, что более высокое потребление витамина В₂ снижает риск колоректального рака на 17% (рис. 1) [23].

Витамин РР (никотинамид, ниацин)

Никотинамид (ниацин) является прекурсором для синтеза кофермента никотинамид-адениндинуклеотида (НАД), взаимодействующего более чем со 100 белками протеома человека. [24].

В БД PubMed представлена 26 371 публикация по влиянию витамина РР и его производных на патогенез и риск опухолевых заболеваний. Дефицит ниацина в диете нарушает экспрессию генов, участвующих в онкопатогенезе, так что пациенты в группах риска с выраженным дефицитом ниацина (курильщики, потребители алкоголя и др.) подвержены более высокому риску генетической нестабильности, вызываемой канцерогенами сигаретного дыма. В частности, воздействие канцерогена нитрозамина на клетки с дефицитом ниацина повышало экспрессию генов, способствующих развитию опухолевых заболеваний (*FGFR3*, *DUSP1* и др.) и подавляло экспрессию 33 противоопухолевых генов (*RASSF2*, *JUP*, *IL24* и др.) [25].

Метаанализ 19 исследований показал общее снижение риска рака пищевода (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,68–0,87)

при приеме поливитаминных ВМК, содержащих витамины РР, В₁, В₂, В₃, В₆, В₉ и В₁₂. Анализ потребления микронутриентов с пищей показал, что более высокое суточное потребление витаминов РР, В₁, В₆ и В₉ было ассоциировано со снижением онкориска (витамин РР: ОШ 0,70; 95% ДИ 0,53–0,94; витамин В₁: ОШ 0,68; 95% ДИ 0,56–0,82; витамин В₆: ОШ 0,64; 95% ДИ 0,49–0,83, витамин В₉: ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86) [26].

Витамин В₄ (холин)

Холин играет важную роль в синтезе и обмене фосфолипидов. С точки зрения фундаментальной медицины, холин и его метаболиты необходимы для поддержания структурной стабильности мембран, холинергической нейротрансмиссии и метилирования ДНК через бетаин. При участии бетаина, фолатов и витаминов В₂, В₆, В₁₂ в клетках синтезируется основной источник метильных групп – молекула S-аденозилметионина, принципиально необходимая для метилирования ДНК [27] и стабильности генома.

Взаимосвязь метаболизма холина и фолатов влияет на холиновый метаболизм. В исследовании женщин ($n=43$; 18–45 лет) участницы сначала получали диету с низким содержанием фолатов (135 мкг/сут; 7 нед) с последующей рандомизацией на прием фолатов в дозе 400 или 800 мкг/сут (7 нед). При потреблении фолат-дефицитной диеты снизились уровни фосфатидилхолина ($p=0,001$) и сфингомиелина ($p=0,009$). Увеличение уровней фосфатидилхолина при приеме фолатов происходило в ответ на прием 800 мкг/сут фолиевой кислоты ($p=0,03$), но не 400 мкг/сут ($p=0,85$) [28]. Двойное слепое рандомизированное исследование пожилых участников ($n=308$; 50–75 лет) показало дозозависимое увеличение уровней бетаина ($p=0,018$) при увеличении дозы фолиевой кислоты от 0 до 800 мкг/сут [29].

С другой стороны, потребление холина с пищей влияет на уровни важнейшего показателя фолатного метаболизма – гомоцистеина. Кросс-секционный анализ когорты

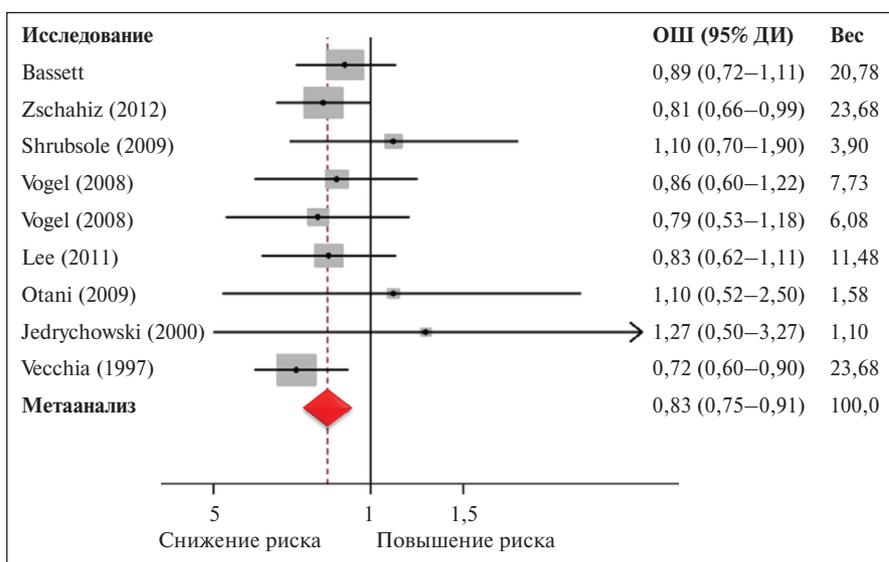


Рис. 1. Метаанализ ассоциации более высокого потребления витамина В₂ и риска колоректального рака

Fig. 1. Meta-analysis of the association between higher vitamin В₂ intake and the risk of colorectal cancer

женщин (n=1477) показал, что уровень гомоцистеина был на 8% ниже при самом высоком квинтиле потребления холина и бетаина (тренд, p=0,07) [30].

В БД PubMed представлено 41 183 статьи, в которых описаны взаимосвязи между холином и опухолевыми рисками. В крупномасштабном когортном исследовании (n=6528) потребление холина с пищей не увеличивало риск *рака предстательной железы* и смертности. Высший терциль потребления бетаина (производного холина) по сравнению с самым низким потреблением снижал риск смертности от этого заболевания на 41% (p=0,04) [31].

Систематический обзор 18 клинических исследований показал, что потребление холина и бетаина с пищей снижает риск *рака молочной железы*. В подгруппе «случай-контроль» установлена обратная корреляция потребления холина и риска рака молочной железы: пациентки в самой высокой квинтиле потребления холина характеризовались 62% снижением онкориска (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,16–0,86) [32].

Витамин В₅ (пантотеновая кислота)

Пантотеновая кислота, соединение пантоевой кислоты и β-аланина, необходима прежде всего для синтеза кофермента А, взаимодействующего со 160 белками протеома. Многие из этих белков вовлечены в метаболизм жирных кислот, белков и углеводов. В частности, кофермент А необходим для цикла Кребса и ацетилирования белков (что важно для регуляции роста клеток) [33].

В БД PubMed представлена 7161 публикация по витамину В₅ и опухолевым заболеваниям. Анализ взаимосвязи характера питания и риска *плоскоклеточного рака пищевода* (n=143) показал, что высокое содержание витаминов В₁, РР, В₅, В₆, В₉, С, Е, цинка, калия, магния в диете не увеличивало риск заболевания (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,11–1,82). Высокое содержание в диете витаминов В₂, В₇, В₁₂, Е, D, селена, кальция, железа, марганца соответствовало снижению риска заболевания на 94% (ОШ 0,06; 95% ДИ 0,01–0,28; p=0,008) [34].

Метаанализ 19 исследований показал отсутствие связи между потреблением витаминов В₂ и В₅ с пищей и риском развития *рака пищевода* (витамин В₂: ОШ 0,86; 95% ДИ 0,64–1,16; витамин В₅: ОШ 0,49, 95% ДИ 0,20–1,20). При приеме поливитаминных ВМК на основе В₁, В₂, РР, В₅, В₆, В₉, В₁₂ установлено общее снижение риска заболевания на 23% (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,68–0,87) [26].

Показана клиническая эффективность витаминов группы В при лечении предопухолевых язв во рту. Метаанализ 16 исследований (n=1534) показал, что ВМК с включением пантотеновой кислоты повышал частоту ремиссии (p<0,001), снижал частоту рецидивов (p<0,001) и время заживления язвы (-2,15 сут; 95% ДИ от -2,80 до -1,50; p<0,001) [35].

Витамин В₆ (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин)

Витамин В₆ (пиридоксин), фолаты и витамин В₁₂ являются взаимными синергистами, необходимыми для обезвреживания гомоцистеина и метилирования ДНК. Витамин В₆ необходим для биосинтеза пиридоксаль-5'-фосфата (ПЛФ) – кофактора более 80 ПЛФ-зависимых ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов, аминокислот, жиров и нейротрансмиттеров. Систематизация данных об этих белках указала важнейшие эффекты витамина В₆

для поддержки структуры и функции нейронов (биосинтез миелина, катехоламинов и гамма-аминомасляной кислоты) [16].

В БД PubMed представлено 6472 публикации по противоопухолевым эффектам пиридоксина. Рандомизированное исследование показало, что комбинированный прием витаминов В₆ (50 мг/сут), В₉ (2,5 мг/сут) и В₁₂ (1 мг/сут) в течение 7 лет наблюдений женщин репродуктивного возраста (n=5442) не оказывал существенного влияния на риск инвазивного рака или *рака молочной железы* (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,79–1,18; p=0,75) [36].

Рандомизированное исследование (n=1084) показало, что высокие уровни ПЛФ и рибофлавина могут снижать риск *колоректальных аденом* на 22% (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,61–1,00; тренд, p=0,08). Важно отметить, что защитный эффект концентраций ПЛФ наблюдался только у лиц, не употреблявших алкоголь (p=0,03). Напомним, что алкоголь способствует интенсивному выведению пиридоксина из организма [37]. Уровни рибофлавина плазмы крови также были обратно пропорциональны онкориску (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,26–0,99; p=0,0,12). Значимых связей между риском развития аденомы и уровнем витамина В₁₂ в плазме крови не установлено [38].

Ассоциация между сниженной обеспеченностью витамином В₆ и риском *колоректального рака* была подтверждена в проспективном популяционном исследовании (n=1803; 613 случаев рака и 1190 контролей), в котором измерялись три биомаркера обеспеченности витамином В₆: уровни ПЛФ, отношение «3-гидроксикинурунин /ксантуреновые кислоты» (НК/ХА) и соотношение «пиридоксина / пиридоксаль» (РАг). Последние два показателя отражают связанный с витамином В₆ окислительный стресс и воспаление. Более высокие концентрации ПЛФ в плазме крови (достаточность ПЛФ по сравнению с дефицитом) были связаны с уменьшенным риском рака (ОР 0,55; 95% ДИ 0,37–0,81). Более высокие значения отношения НК/ХА (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,08–2,02) и отношения РАг (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,10–2,04) были ассоциированы с повышенным риском рака [39].

В эпидемиологическом исследовании EPIC (European Prospective Investigation in to Cancer and Nutrition – Европейское проспективное исследование рака и питания) усиленный катаболизм витамина В₆ ассоциирован с риском *рака легкого* (индекс РАг, отражающий повышение катаболизма витамина В₆). Исследование случай-контроль (892 случая рака легкого и 1748 контролей) показало, что удвоение значения РАг связано с повышением риска рака легкого на 52% (p<0,001) [40].

Метаанализ 9 рандомизированных исследований (n=34 911) подтвердил, что более высокое потребление витамина В₆ связано со снижением риска развития 18 типов рака (*молочной железы, толстой кишки, яичников, предстательной железы, иммунной системы, эндометрия, легкого, желудка, пищевода, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, полости рта, носоглотки, гортани, шейки матки, печени, головного мозга*). Высокое потребление витамина В₆ с пищей было статистически значимо связано с более низким риском всех видов рака (ОР 0,78; 95% ДИ 0,73–0,84) и конкретных опухолей, особенно *карцином желудочно-кишечного тракта* (ОР 0,68; 95% ДИ 0,61–0,75). Также наблюдалась обратная связь между высокими уровнями ПЛФ

и риском всех видов рака (ОР 0,66; 95% ДИ 0,58–0,76), особенно опухолей желудочно-кишечного тракта (ОР 0,56; 95% ДИ 0,48–0,65) [41].

Витамин В₇ (витамин Н, биотин)

Биотин – кофермент карбоксилаз, участвующих в переработке аминокислот, жирных кислот и в глюконеогенезе. Кроме того, биотин необходим для так называемого биотинилирования – процесса посттрансляционной модификации белков, изменяющего стабильности и активность белковых молекул. Биотинилирование гистоновых белков в ядерном хроматине играет важную роль в поддержке стабильности ДНК и в экспрессии генов и, соответственно, во влиянии на онкориск [42].

В БД PubMed представлено 9853 статьи по биотину и опухолевым заболеваниям. Анализ взаимосвязи характера питания и риска плоскоклеточного рака пищевода (n=143) показал, что высокое содержание витаминов В₁, РР, В₅, В₆, В₉, С, Е, цинка, калия, магния в диете не увеличивало риск заболевания (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,11–1,82). Высокое содержание в диете рибофлавина, биотина, кобаламина, селена, кальция, железа, витамина Е, марганца, витамина D снижало риск заболевания (ОШ 0,06; 95% ДИ 0,01–0,28; p=0,008) [34].

Риск колоректального рака был отрицательно связан с приемом фолиевой кислоты (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,97–0,98; p=0,001) и биотина (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,77–0,90; p=0,001). Ассоциации оставались значимыми после поправки на возраст, пол, физическую активность, потребление алкоголя и курение [43].

Витамин В₈ (миоинозитол)

Миоинозитол – один из девяти стереоизомеров 6-атомного спирта циклогексанола, из которого синтезируются фосфоинозитолы, принимающие участие в процессах внутриклеточной передачи сигнала от рецептора инсулина, нейротрансмиттеров [44]. Известно 380 инозитол-зависимых белков, многие из которых вовлечены в поддержку функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем, иммунитета и метаболизма сахаров [45], расщепления жиров и снижения уровня холестерина в крови [46].

Пероральный прием миоинозитола в дозе 2–4 г/сут способствует преодолению инсулинорезистентности, снижению избыточной секреции андрогенов [47, 48].

В БД PubMed представлена 9981 публикация, где затронута тема взаимосвязи витамина В₈ и опухолевых рисков. В частности, было показано, что миоинозитол – эффективное и безопасное средство для лечения синдрома поликистозных яичников, связанного с проканцерогенной гиперандрогенией. Метаанализ 26 исследований (n=1691) пациенток с синдромом поликистозных яичников показал, что, по сравнению с плацебо, прием миоинозитола

способствовал нормализации уровней свободного тестостерона (-0,41; 95% ДИ от -0,69 до -0,13), общего тестостерона (-20,3; 95% ДИ от -40,12 до -0,66), андростендиона (-0,69; 95% ДИ от -1,16 до -0,22), уровня глюкозы (-3,14; 95% ДИ от -5,75 до -0,54) и площади под кривой инсулина (-2081; 95% ДИ от -2745 до -1416) [47].

Витамин В₉ (фолаты)

Недостаточность фолатов нарушает биосинтез S-аденозилметионина, необходимого для метилирования ДНК во всех типах клеток [49]. Витамины группы В (фолиевая кислота, холин, В₆ и В₁₂) необходимы для метаболизма гомоцистеина, и их прием может компенсировать до 65% случаев гипергомоцистеинемии. Нарушения метилирования ДНК и гипергомоцистеинемия являются факторами онкориска [50].

В БД PubMed представлено 32 666 публикаций по фолатам и вопросам, связанным с патогенезом и с клиническими проявлениями опухолевых заболеваний. Фолаты необходимы для роста и деления клеток, так что дефицит фолатов соответствует замедленному росту клеток, а в случае злокачественных клеток – замедлению роста опухоли (на этом основана так называемая антифолатная химиотерапия – метотрексат и др.). С другой стороны, дефицит фолатов связан с увеличением вероятности дефектов ДНК, включая увеличение числа спонтанных мутаций, замедление репарации ДНК и нарушения метилирования генома. Поэтому и избыток, и недостаток фолатов могут способствовать развитию новообразований (рис. 2).

Таким образом, долгосрочное потребление (годы) избыточных доз фолатов (суточные дозы фолиевой кислоты >800 мкг/сут) может увеличивать проопухолевые риски [3]. Проопухолевые эффекты избытка фолиевой кислоты связаны с тем, что избыток не метаболизированной фолиевой кислоты блокирует фолат-транспортер, ингибирует тимидилатсинтазу (TYMS; производит тимидилат монофосфат

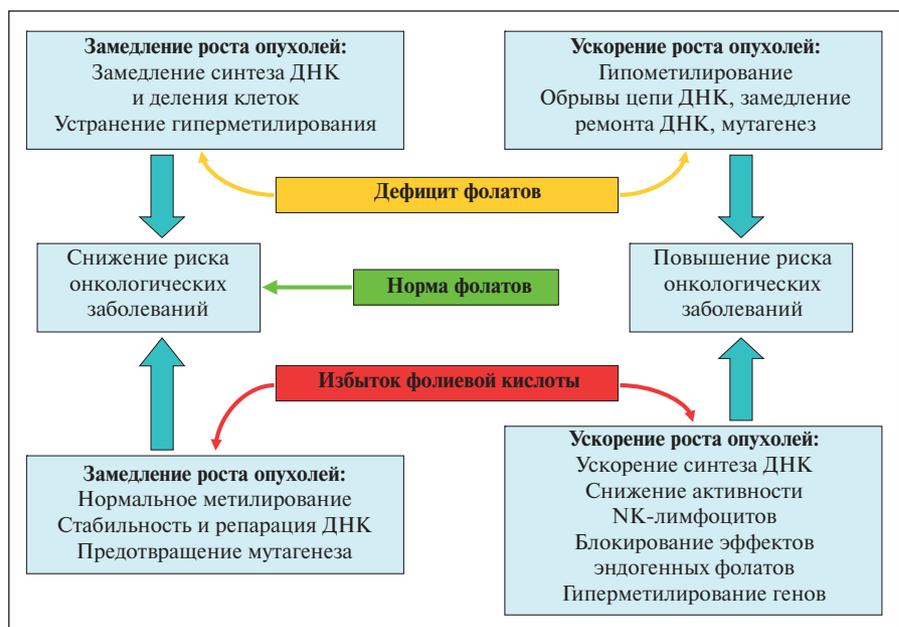


Рис. 2. Фолиевая кислота и онкологический риск – двустороннее соотношение
 Fig. 2. Folic acid and risk of cancer – a reciprocal relationship

для синтеза ДНК) и метилентетрагидрофолат редуктазу (MTHFR; опосредует взаимопревращение активных фолатов) [51]. Исследование 25 400 женщин в возрасте 55–74 лет показало 70% увеличение риска *рака молочной железы* при приеме фолиевой кислоты в дозах >850 мкг/сут [52].

Потребление высоких доз фолиевой кислоты (>1000 мкг/сут) было ассоциировано с увеличением риска прогрессирующих *колоректальных аденом* на 67% у мужчин и у женщин. Высокие дозы фолиевой кислоты также были ассоциированы почти с двукратным увеличением риска обнаружения трех и более аденом у пациентов. Возможным объяснением является более быстрое развитие ранее не диагностированных аденом на фоне избыточного поступления фолиевой кислоты [53].

Длительный прием фолиевой кислоты в высоких дозах (1000 мкг/сут в течение 3 лет и более) увеличивал риск развития *колоректальной неоплазии* (n=1021). Было обнаружено, что риск колоректальной неоплазии был на 21% выше у участников, получавших фолиевую кислоту [54].

В то же время *краткосрочные дотации фолиевой кислоты* даже в гипердозах (5 мг/сут, 12 нед) были безопасны при приеме женщинами с избыточной массой тела и с *цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2/3-й степени* (CIN2/3, n=60). Более того, такой кратковременный курс фолиевой кислоты приводил к снижению частоты рецидивов и оказывал благотворное влияние на биомаркеры чувствительности к инсулину, воспаления и окислительного стресса. Дотации фолиевой кислоты снижали риск рецидива CIN2/3 (3,3%) по сравнению с плацебо (16,7%; p=0,08, тренд), уровни гомоцистеина в плазме крови (p<0,001), инсулина в сыворотке крови (p=0,01), приводили к значительному улучшению индекса чувствительности к инсулину (p=0,002), общей антиоксидантной способности (p=0,04) и снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка (p=0,015) [55].

Метаанализ 18 рандомизированных исследований (n=2286) подтвердил, что дотации фолиевой кислоты *снижали уровни провоспалительных цитокинов*. Установлена связь дозы фолиевой кислоты (p<0,001) и продолжительности приема (p<0,001) с уровнями фактора некроза опухоли α в сыворотке крови [56].

Прием фолатов в диапазоне доз 400–800 мкг/сут не влияет на онкориск. Метаанализ 13 исследований (n=49 621) показал, что прием фолиевой кислоты не увеличивает заболеваемость раком в течение 5 лет. Назначение фолиевой кислоты увеличило концентрацию фолатов в плазме крови в четыре раза (57,3 нмоль/л, в группе плацебо – 13,5 нмоль/л), но не было ассоциировано с риском заболеваемости всеми видами рака (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,99–1,13; p=0,1). Не было установлено даже тенденции к повышению риска *рака толстой кишки, предстательной железы, легкого, молочной железы* и др. при более длительном лечении с использованием фолиевой кислоты [57]. Крупномасштабное клиническое исследование пациентов с *колоректальным раком I–III стадии* (n=2004) показало, что уровни фолиевой кислоты и ее метаболитов в крови не были связаны ни с рецидивами заболевания, ни со смертностью (значения ОШ в диапазоне 0,92–1,16) [58].

Прием фолиевой кислоты во время беременности (600 мкг фолиевой кислоты с поливитаминами или только 400 мкг фолиевой кислоты) не был связан с каким-либо уве-

личением риска основных видов рака у потомства. Масштабное обсервационное исследование живорожденных (n=687 406) показало, что за 11 лет наблюдений у 799 детей был диагностирован рак. Ни один из режимов приема фолиевой кислоты не был связан с *лейкемией* (ОШ 1,25; 95% ДИ 0,89–1,76; p=0,20), *лимфомой* (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,42–2,21; p=0,51), *опухолью центральной нервной системы* (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,42–1,10; p=0,32) или *опухолью мягких тканей* (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,34–1,75; p=0,90) [59].

Напротив, недостаточное потребление фолатов (менее 400 мкг/сут) является фактором онкориска. Нарушение метилирования ДНК на фоне недостаточного потребления фолатов и других витаминов группы В во время беременности может влиять на риск развития *острого лимфобластного лейкоза* у детей за счет изменений в экспрессии фолат-чувствительных генов (n=526; в том числе гены *ASCL2, KCNA1, SH3GL3, SRD5A2*) [60].

В крупномасштабном исследовании (n=492 293) повышенный риск *плоскоклеточного рака пищевода* был ассоциирован с низким потреблением фолатов (ОР 1,91; 95% ДИ 1,17–3,10), тогда как потребление витаминов В₆ и В₁₂ не влияло на риск заболевания [61].

Дефицит фолатов является фактором, предрасполагающим к *неоплазии кожи*. Дотации фолиевой кислоты в соответствии с диетическими потребностями (400 мкг/сут, 6 мес) могут предотвращать и уменьшать появление предраковых диспластических поражений гортани. Пациенты с рецидивом дисплазии гортани легкой или средней степени тяжести (n=12) получали фолиевую кислоту *per os*. В этой группе у 58% пациентов отмечена клинически очевидная регрессия *лейкоплакии*, тогда как в группе плацебо – у 25%. При этом у 25% пациентов в группе плацебо началось прогрессирование заболевания с подозрением на злокачественную трансформацию, что привело к хирургическому вмешательству [62].

Витамин В₁₀ (парааминобензойная кислота, ПАБК)

Молекула ПАБК – промежуточный продукт биосинтеза фолиевой кислоты бактериями, в том числе обнаруженными в кишечном тракте человека (*E. coli* и др.). Бактерии – комменсалы человека генерируют ПАБК из хоризмат-синтазы и 4-амино-4-дезоксихоризмат-лиазы. Калиевая соль ПАБК используется в терапии фиброзных заболеваний [63, 64].

В БД PubMed представлено 778 публикаций по тематике, затрагивающей взаимосвязь ПАБК и опухолевых патологий. Важным фактом является то, что ПАБК инактивирует арилами-*N*-ацетилтрансферазу 1 (НАТ1) человека – фермент, катализирующий ацетилирование ариламиновых и гидразиновых препаратов и участвующий в биоактивации ряда канцерогенов (ароматические, гетероциклические амины и др.). ПАБК необратимо инактивирует НАТ1 человека как в культивируемых клетках (лимфоцитах, моноцитах, дендритных клетках периферической крови), так и в клеточном цитозоле. Максимальная инактивация фермента НАТ1 в культивируемых клетках происходила в течение 4 ч после обработки ПАБК. При этом концентрация ПАБК 30 мкМ снижала активность НАТ1 на 60±7% через связывание ПАБК в сайте кофактора фермента [65].

Витамин В₁₂ (кобаламин)

Биоинформационный анализ В₁₂-зависимых белков [16] указал эффекты витаминеров В₁₂ на: 1) метаболизм жирных кислот; 2) кроветворение (через метилирование ДНК и метаболизм фолатов); 3) метаболизм микронутриентов (фолаты, витамин D, гемм и др.); 4) нейропротекторный и нейротрофический эффекты. Наиболее известным и крайне важным направлением действия витамина В₁₂ (в сочетании с другими витаминами группы В) является регуляция процессов воспаления (в частности, через обезвреживание провоспалительного и проканцерогенного гомоцистеина; рис. 3) [66].

Результаты клинических исследований показывают, что взаимосвязь между витамином В₁₂ и риском опухолевых заболеваний опосредуется такими факторами, как потребление красного мяса, алкоголя и дефицитами витаминов группы В. Показана перспективность использования препаратов витамина В₁₂ в качестве адьювантной терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящих химиотерапию [67].

В БД PubMed представлено 9160 публикаций по взаимосвязи онкорисков, обеспеченности витамином В₁₂ и уровней кобаламина в крови. Следует подчеркнуть, что само по себе повышение уровней кобаламина в сыворотке крови не является основанием для утверждений наподобие «витамины вызывают рак». На самом деле повышенные уровни кобаламина в крови могут быть признаком тяжелой патологии, сопровождающейся цитолизом клеток печени, клеток крови и других органов [67]. Например, некоторые заболевания печени (острый гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, метастатические заболевания печени) сопровождаются периодами нарастания концентрации кобаламина в сыворотке крови пациентов. Гематологические расстройства (хронический миелогенный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, полицитемия, гиперэозинофильный синдром) также ассоциированы с повышенными уровнями кобаламина в крови [68]. Эти эффекты, естественно, будут наблюдаться даже при глубоком дефиците кобаламина в диете (авитаминозе В₁₂).

Скрининговое исследование пациентов многопрофильных стационаров (n=818) показало, что аномально высокие уровни кобаламина в сыворотке значимо ассоциированы с рядом диагнозов. В исследование вошли пациенты старше 18 лет с низкими (<200 пмоль/л; n=200), нормальными (200–600 пмоль/л; n=202), высокими (601–1000 пмоль/л; n=217) и очень высокими (>1000 пмоль/л; n=199) уровнями кобаламина в крови. С очень высокими уровнями витамина В₁₂ в сыворотке крови были ассоциированы алкоголизм (ОР 5,74; 95% ДИ 2,76–11,96), заболевания печени (ОР 8,53; 95% ДИ 3,59–20,23) и опухолевые заболевания (ОР 5,48; 95% ДИ 2,85–10,55). Группа пациентов с опу-

холевыми заболеваниями была подразделена на три подгруппы, соответствующие миелоидным, лимфатическим и солидным (твердым) опухолям. Для этих трех подтипов опухолей была отмечена более частая встречаемость очень высоких уровней витамина В₁₂ (>1000 пмоль/л), что указывало на активацию цитолиза опухолевых клеток, приводящего к высвобождению витамина В₁₂ в кровь [69].

Потребление красного мяса (особенно жареного) является фактором, обеспечивающим взаимосвязь риска опухолевых заболеваний и обеспеченности организма витамином В₁₂ [70], а здоровыми альтернативами белку мяса являются рыба, орехи, овощи, бобовые. Учет потребления мяса может привести к «исчезновению» ассоциации между повышенными уровнями витамина В₁₂ и раковыми заболеваниями [71].

Не менее важным фактором онкориска, который может «вмешиваться» в ассоциацию между витамином В₁₂ и риском опухолевых заболеваний, является *потребление алкоголя*. Сравнение группы пациенток с подтвержденным раком молочной железы (n=2491) с контрольной группой (n=2521) показало, что у женщин, потребляющих алкоголь выше среднего уровня, наблюдаются более высокие уровни витамина В₁₂ и больший риск заболевания (ОР 1,26; 95% ДИ 1,00–1,58; p=0,05). Данная ассоциация вполне очевидна: под воздействием алкоголя происходит частичная гибель гепатоцитов (что приводит к повышению уровней витамина В₁₂ в сыворотке) и одновременно повышается риск рака молочной железы (вследствие токсичных примесей в составе алкогольных продуктов и канцерогенного действия метаболитов этанола). Ассоциация между уровнями витамина В₁₂ и повышением риска заболевания также отмечена у участниц с пониженными уровнями фолатов в плазме крови (ОР 1,29; 95% ДИ 1,02–1,62; p=0,03) [72].

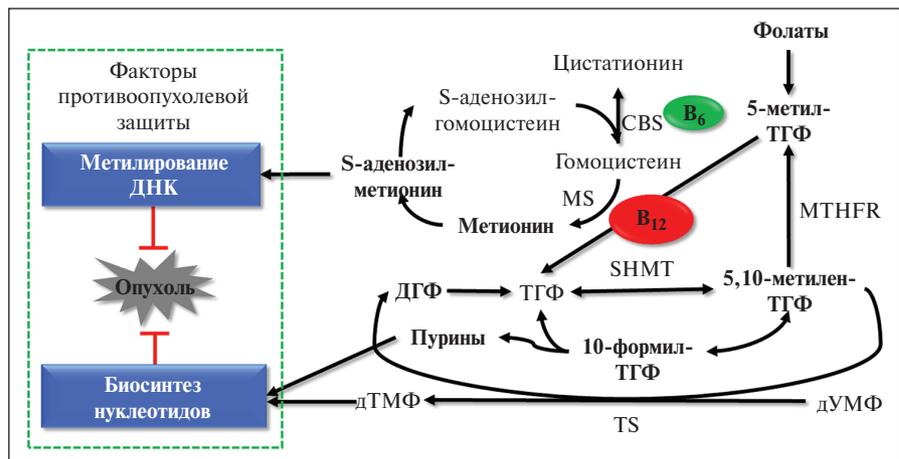


Рис. 3. Витамин В₁₂ в фолатном обмене веществ. Дефицит витамина В₁₂, кофактора метионин-синтазы, стимулирует дисбаланс метилфолатов и последующие изменения в метилировании ДНК и в биосинтезе нуклеотидов. CBS – цистатион-бета-синтетаза; MS – метионин-синтетаза; SHMT – серин-гидрокси-метил-трансфераза; TS – тимидилат-синтетаза; MTHFR – метилентетрагидрофолат-редуктаза; ДГФ – дигидрофолат; ТГФ – тригидрофолат; дУМФ – дезоксиуридинмонофосфат; дТМФ – дезокситимидинмонофосфат
Fig. 3. Vitamin B₁₂ in folate metabolism. A deficiency of vitamin B₁₂, a cofactor for methionine synthase, leads to an imbalance of methylfolate and consequently to changes in DNA methylation and nucleotide biosynthesis

Прием мегадоз витамина B_{12} (доз, превышающих суточную потребность в 100 раз и более) также является фактором онкориска. В крупномасштабном исследовании ($n=2524$) мегадоза витамина B_{12} (500 мкг/сут при суточной потребности 2–3 мкг/сут) в сочетании с фолиевой кислотой (400 мкг/сут) была ассоциирована с более высоким риском всех видов рака (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,00–1,53; $p=0,05$), особенно *колоректального рака* (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,08–2,90; $p=0,02$) [73].

В то же время недостаточность витамина B_{12} значимо ассоциирована с повышением риска опухолевых заболеваний. Анализ связи уровня фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке с *лейкоплакией шейки матки* ($n=177$) показал, что низкая концентрация витамина B_{12} ассоциирована с повышенным риском поражения шейки матки [74]. Метаанализ эпидемиологических исследований показал, что более высокие уровни витамина B_{12} в сыворотке *не были ассоциированы с риском рака молочной железы* (ОР 0,73; 95% ДИ 0,44–1,22; $p=0,23$). В то же время отмечается значимое снижение риска при более высоком потреблении витамина B_{12} с диетой (рис. 4) [75].

Метаанализ 17 исследований ($n=10\ 601$) указал на дозозависимую ассоциацию между потреблением витамина B_{12} с пищей и риском развития *колоректального рака*: прирост ежесуточного потребления витамина B_{12} на каждые 4,5 мкг/сут соответствовал снижению риска заболевания на 4% (ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–1,00; $p<0,001$) [76] (рис. 5).

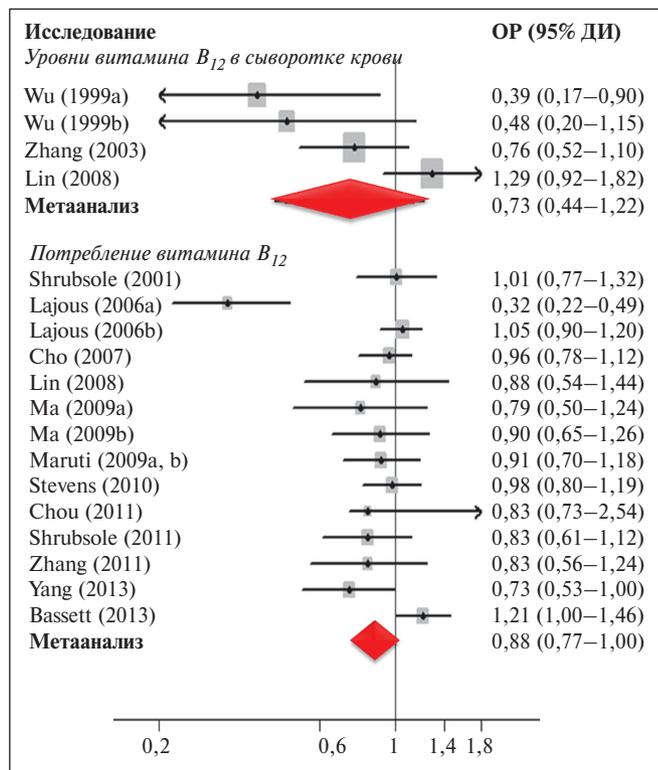


Рис. 4. Снижение риска рака молочной железы при более высоких уровнях витамина B_{12} в сыворотке крови и при более высоком потреблении витамина B_{12}

Fig. 4. Reduction in breast cancer risk with higher serum levels of vitamin B_{12} and with a higher intake of vitamin B_{12}

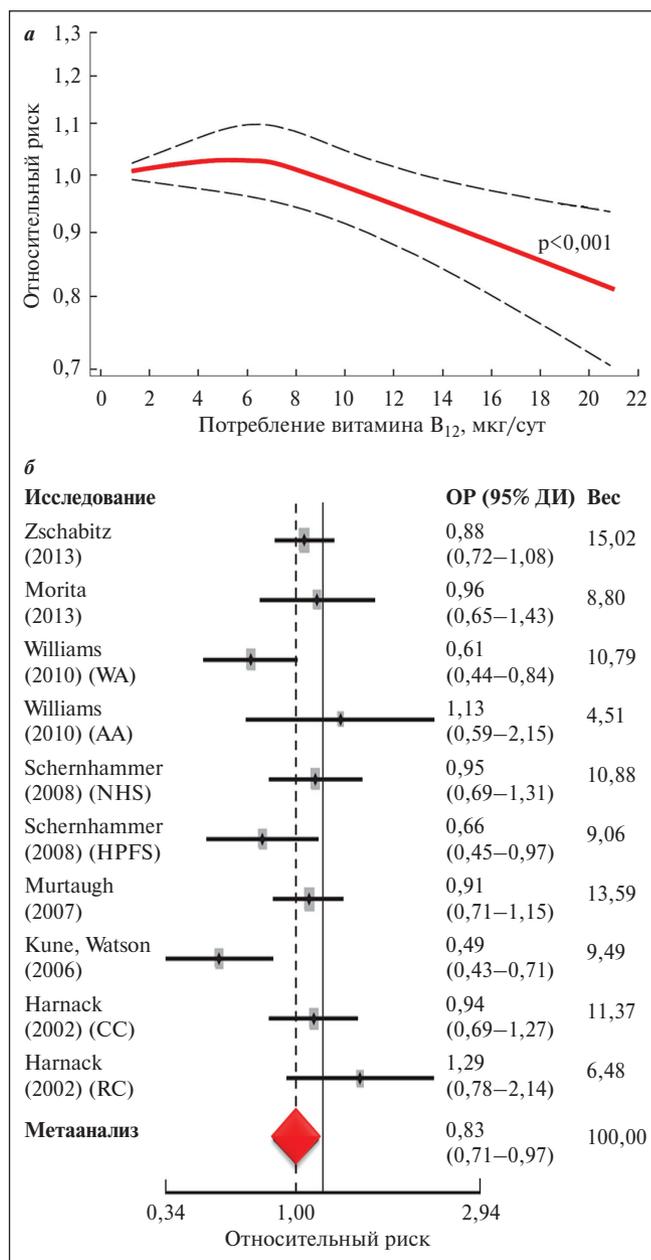


Рис. 5. Относительный риск колоректального рака – результаты метаанализа (17 исследований; $n=10\ 601$). а – дозозависимая ассоциация между суточным потреблением витамина B_{12} и риском развития колоректального рака. Сплошная линия – ОР, пунктирные линии – границы 95% ДИ; б – снижение риска заболевания при более высоком потреблении витамина B_{12} (>8 мкг/сут). ОР и 95% ДИ представлены черной точкой и горизонтальной линией соответственно; площадь серого квадрата пропорциональна весу исследования в метаанализе

Fig. 5. Meta-analysis of the relative risk (RR) for colorectal cancer (17 studies, $n=10\ 601$).

а – dose-dependent relationship between daily intake of vitamin B_{12} and the risk of colorectal cancer. Solid line – RR, dotted line – 95% CI limits; б – lower risk of disease with higher vitamin B_{12} intake (>8 µg/day). RR and 95% CI are represented by a black dot and a horizontal line respectively; the area of the grey square is proportional to the weight of the study in the meta-analysis

Показана перспективность использования препаратов витамина В₁₂ в качестве адъювантной терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящих химиотерапию. Например, у пациентов, страдающих раком прямой кишки (n=37), проводилось лечение пеметрекседом (500 мг/сут) за 3 нед до операции, что существенно снижало уровни фолатов и витамина В₁₂ в биоптатах опухолевой ткани. Адъювантная терапия фолиевой кислотой и витамином В₁₂ *per os* позволяла компенсировать развивающиеся у пациентов глубокие дефициты витамина В₁₂ и фолатов [77].

Заключение

Систематический анализ литературы по противоопухолевым эффектам витаминов группы В, в том числе холина, инозитола, биотина, парааминобензойной кислоты, указывает на большой массив данных фундаментальных, клинических и эпидемиологических исследований. Для поддержания здоровья человека жизненно необходимы все витамины группы В. Для поддержания витаминного статуса пациентов нужны физиологические дозы витаминов группы В. Например, дозовый дизайн «Комплигам В комплекс» включает витамин В₁ (тиамин) в дозе 5,0 мг, витамин В₂ (рибофлавин) 6 мг, витамин В₃ (РР, никотинамид) 60 мг, витамин В₄ (холин) 100 мг, витамин В₅ (пантотеновая кис-

лота) 15 мг, витамин В₆ (пиридоксин) 6,0 мг, витамин В₇ (биотин) 150 мкг, витамин В₈ (инозитол) 250 мг, витамин В₉ (фолиевая кислота) 600 мкг, витамин В₁₀ (парааминобензойная кислота) 100 мг, витамин В₁₂ (кобаламин) 9 мкг. Используемые в физиологических дозах витамины группы В настраивают активацию ферментов протеома и таким образом снижают риски развития ряда опухолевых заболеваний (рак толстого кишечника, рак молочной железы, простаты, легкого и т. д.). Витамины группы В принципиально необходимы для поддержки белковых каскадов, регулирующих цикл деления клетки и баланс процессов пролиферации/апоптоза. Однако при гипо- и авитаминозе, и наоборот, при перегрузке организма мегадозами экзогенных витаминов (превышение суточной потребности в 100–1000 раз и более) интенсифицируются патогенетические процессы, приводящие к канцерогенезу. Представленные в настоящей работе результаты клинико-эпидемиологических исследований и метаанализов не позволяют сделать вывод об «онкогенности» витамина В₁₂ или других витаминов группы В даже при длительном их использовании в физиологических дозах. Более того, прием витаминов группы В в физиологических дозах, компенсируя повсеместно распространенные дефициты этих витаминов, способствует торможению канцерогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torshin IYu (Ed.Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009. In “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series. ISBN 1-60692-217-0
2. Громова ОА, Торшин ИЮ. Молекулярные механизмы синергического противоболевого и нейропротективного действия витаминов группы В по результатам протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):128-38. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138 [Gromova OA, Torshin IYu. Molecular mechanisms of synergistic analgesic and neuroprotective action of B group vitamins according to the results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):128-38. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138 (In Russ.)].
3. Громова ОА, Лиманова ОА, Торшин ИЮ и др. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(1):27-34. [Gromova OA, Limanova OA, Torshin IYu, et al. The dose-dependence of the protective effects of folic acid in pre-conception care and during pregnancy and lactation. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2014;22(1):27-34 (In Russ.)].
4. Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, et al. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B₁₂. *Cancer Causes Control*. 2003 Nov;14(9):859-70. doi: 10.1023/b:caco.0000003841.54413.98
5. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, et al. A prospective study on folate, B₁₂, and pyridoxal 5'-phosphate (B₆) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Mar;8(3):209-17.
6. Nakagawa K, Kudoh S, Matsui K, et al. A phase I study of pemetrexed (LY231514) supplemented with folate and vitamin B₁₂ in Japanese patients with solid tumours. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):677-82. doi: 10.1038/sj.bjc.6603321. Epub 2006 Aug 29.
7. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, et al. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Mar;15(3):443-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0532
8. Greenop KR, Miller M, Bailey HD, et al. Childhood folate, B₆, B₁₂, and food group intake and the risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2015 Jun;26(6):871-9. doi: 10.1007/s10552-015-0562-z. Epub 2015 Mar 20.
9. Liu Y, Yu Q, Zhu Z, et al. Vitamin and multiple-vitamin supplement intake and incidence of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Med Oncol*. 2015 Jan;32(1):434. doi: 10.1007/s12032-014-0434-5. Epub 2014 Dec 10.
10. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sorensen HT. Elevated plasma vitamin B₁₂ levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Dec 4;105(23):1799-805. doi: 10.1093/jnci/djt315. Epub 2013 Nov 18.
11. Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, et al. Elevated plasma vitamin B₁₂ levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2016 Feb;40:158-65. doi: 10.1016/j.canep.2015.12.007. Epub 2015 Dec 24.
12. Obeid R. High Plasma Vitamin B₁₂ and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations. *Nutrients*. 2022 Oct 25;14(21):4476. doi: 10.3390/nu14214476
13. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274-84. doi: 10.1134/S1054661816020255
14. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483-96. doi: 10.1134/S1054661816030202
15. Торшин ИЮ, Громова ОА, Майорова ЛА. О перспективах применения производных витамина В₁₂ в фармакологии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(3):434-44. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.198.434.444

- [Torshin IYu, Gromova OA, Maiorova LA. The Prospects for the use of vitamin B₁₂ derivatives in pharmacology. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(3):434-44. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.198.434.444 (In Russ.)].
16. Торшин ИЮ, Филимонова МВ, Громова ОА. Хемореактомный скрининг цитотоксических эффектов аквакобаламина и гептаметилового эфира цианоаквакобириновой кислоты на опухолевые клетки с экспериментальными подтверждениями на линиях клеток BT-474 и A549. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.209. Доступно по ссылке: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/921/503>
- [Torshin IYu, Filimonova MV, Gromova OA, et al. Chemoreactome screening of aquacobalamin and heptamethyl ester of cyanoaquacobyrinic acid cytotoxic effects on tumor cells with experimental confirmation on BT-474 and A549 cell lines. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.209. Available at: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/921/503> (In Russ.)].
17. Byerly S, Parreco JP, Soe-Lin H, et al. Vitamin C and thiamine are associated with lower mortality in sepsis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Jul;89(1):111-7. doi: 10.1097/TA.0000000000002613
18. Assouline B, Favre A, Verissimo T, et al. Thiamine, Ascorbic Acid, and Hydrocortisone As a Metabolic Resuscitation Cocktail in Sepsis: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Crit Care Med*. 2021 Dec 1;49(12):2112-20. doi: 10.1097/CCM.0000000000005262
19. Imura Y, Kurokawa T, Andoh S, et al. Association between thiamine decrease and neuropsychiatric symptoms in gastrointestinal and hematological cancer patients receiving chemotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2021 Sep;141:111929. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111929.
20. Egnell M, Fassier P, Lecuyer L, et al. B-Vitamin Intake from Diet and Supplements and Breast Cancer Risk in Middle-Aged Women: Results from the Prospective NutriNet-Sante Cohort. *Nutrients*. 2017 May 13;9(5):488. doi: 10.3390/nu9050488
21. Громова ОА, Торшин ИЮ, Кобалава ЖД, Сорокина МА. О фундаментальных и клинических аспектах синергидного действия магния и рибофлавина в терапевтической практике. *Терапия*. 2018;19(1):119-31. [Gromova OA, Torshin IYu, Kobalava ZhD, Sorokina MA. About fundamental and clinical aspects of magnesium and riboflavine synergic action in therapeutic practice. *Терапия = Therapy*. 2018;19(1):119-31 (In Russ.)].
22. Pan F, Chen Y, He JZ, et al. Dietary riboflavin deficiency promotes N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal tumorigenesis in rats by inducing chronic inflammation. *Am J Cancer Res*. 2019 Nov 1;9(11):2469-81. eCollection 2019.
23. Liu Y, Yu QY, Zhu ZL, et al. Vitamin B₂ intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):909-13. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.3.909
24. Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотирамида и перспективы лечения атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(10):111-25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125 [Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(10):111-25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125 (In Russ.)].
25. Lohani M, Dhasmana A, Haque S, et al. Niacin deficiency modulates genes involved in cancer: Are smokers at higher risk? *J Cell Biochem*. 2019 Jan;120(1):232-42. doi: 10.1002/jcb.27324. Epub 2018 Sep 1.
26. Ma JL, Zhao Y, Guo CY, et al. Dietary vitamin B intake and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018 Nov 5;10:5395-410. doi: 10.2147/CMAR.S168413
27. Громова ОА, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Систематический анализ эффектов холина на нервную систему на основе биохимических маршрутов. Анализ независимой литературы по молекулярной фармакологии и клиническим исследованиям. *Трудный пациент*. 2009;7(4-5):13-8. [Gromova OA, Rudakov KV, Torshin IYu. Systematic analysis of the effects of choline on the nervous system based on biochemical pathways. Analysis of independent literature on molecular pharmacology and clinical studies. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient*. 2009;7(4-5):13-8 (In Russ.)].
28. Abratte CM, Wang W, Li R, et al. Folate intake and the MTHFR C677T genotype influence choline status in young Mexican American women. *J NutrBiochem*. 2008 Mar;19(3):158-65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.004
29. Melse-Boonstra A, Holm PI, Ueland PM, et al. Betaine concentration as a determinant of fasting total homocysteine concentrations and the effect of folic acid supplementation on betaine concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jun;81(6):1378-82. doi: 10.1093/ajcn/81.6.1378
30. Chiuvè SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, et al. The association between betaine and choline intakes and the plasma concentrations of homocysteine in women. *Am J Clin Nutr*. 2007 Oct;86(4):1073-81. doi: 10.1093/ajcn/86.4.1073
31. Han P, Bidulescu A, Barber JR, et al. Dietary choline and betaine intakes and risk of total and lethal prostate cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Cancer Causes Control*. 2019 Apr;30(4):343-54. doi: 10.1007/s10552-019-01148-4. Epub 2019 Mar 1.
32. Van Puyvelde H, Dimou N, Katsikari A, et al. The association between dietary intakes of methionine, choline and betaine and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2023 Apr;83:102322. doi: 10.1016/j.canep.2023.102322. Epub 2023 Jan 24.
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Никонов АА. Патопфизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология*. 2010;12(2):29-36. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Nikonov AA. Pathophysiology of vegetative-vascular paroxysms (hot flashes) in women during menopause and the mechanism of action of beta-alanine. New clinical and pharmacological concept. *Ginekologiya = Gynecology*. 2010;12(2):29-36 (In Russ.)].
34. Hajizadeh B, Jessri M, Akhoondan M, et al. Nutrient patterns and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. *Dis Esophagus*. 2012 Jul;25(5):442-8. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01272.x
35. Shi J, Wang L, Zhang Y, Zhi D. Clinical efficacy of vitamin B in the treatment of mouth ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Jun;10(6):6588-96. doi: 10.21037/apm-21-1064
36. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, et al. Effect of combined folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Nov 5;300(17):2012-21. doi: 10.1001/jama.2008.555
37. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 800 с. ISBN 978-5-9704-4527-3 [Gromova OA, Torshin IYu. *Magniyi "bolezni sivilizatsii"* [Magnesium and "diseases of civilization"]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 800 p. ISBN 978-5-9704-4527-3 (In Russ.)].
38. Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, et al. Vitamins B₂, B₆, and B₁₂ and risk of new colorectal adenomas in a randomized trial of aspirin use and folic acid supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Aug;17(8):2136-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2895
39. Gylling B, Myte R, Schneede J, et al. Vitamin B-6 and colorectal cancer risk: a prospective population-based study using 3 distinct plasma markers of vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):897-904. doi:10.3945/ajcn.116.139337. Epub 2017 Mar 8.

40. Zuo H, Ueland PM, Middttun O, et al. Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Link Vitamin B₆ Catabolism and Lung Cancer Risk. *Cancer Res.* 2018 Jan 1;78(1):302-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1923
41. Mocellin S, Briarava M, Pilati P. Vitamin B₆ and Cancer Risk: A Field Synopsis and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Mar 1;109(3):1-9. doi: 10.1093/jnci/djw230
42. Waldrop GL, Holden HM, St Maurice M. The enzymes of biotin dependent COB metabolism: what structures reveal about their reaction mechanisms. *Protein Sci.* 2012 Nov;21(11):1597-619. doi: 10.1002/pro.2156
43. Gholamalizadeh M, Behrad Nasab M, Ahmadzadeh M, et al. The association among calorie, macronutrient, and micronutrient intake with colorectal cancer: A case-control study. *Food Sci Nutr.* 2022 Apr 20;10(5):1527-36. doi: 10.1002/fsn3.2775
44. Лиманова ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2013;28(3):32-41. [Limanova OA, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Systematic analysis of the molecular physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya = Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2013;28(3):32-41 (In Russ.)].
45. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47-60. doi: 10.1080/15604280212528
46. Rapiejko PJ, Northup JK, Evans T, et al. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate. *Biochem J.* 1986 Nov 15;240(1):35-40. doi: 10.1042/bj2400035
47. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(8):931-6.
48. Greff D, Juhasz AE, Vancsa S, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023 Jan 26;21(1):10. doi: 10.1186/s12958-023-01055-z
49. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011 Summer;4(2):52-9.
50. Ward M. Homocysteine, folate, and cardiovascular disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 2001 May;71(3):173-8. doi: 10.1024/0300-9831.71.3.173
51. Громова ОА, Торшин ИЮ. Роль фолиевой кислоты и цианкобаламина в профилактике патологии беременности и пороков развития плода. Методическое пособие для врачей. Ред. ВБ Спиричев. Москва: РСЦ Ин-та микроэлементов ЮНЕСКО; 2012. 38 с. [Gromova OA, Torshin IYu. *Rol' foliyevoy kisloty i tsiankobalamina v profilaktike patologii beremennosti i porokov razvitiya ploda. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey* [The role of folic acid and cyanocobalamin in the prevention of pregnancy pathologies and fetal malformations. Methodological manual for doctors]. Ed. VB Spirichev. Moscow: RSC Institute of Microelements UNESCO; 2012. 38 p. (In Russ.)].
52. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):895-904.
53. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007;297(21):2351-9.
54. Passarelli MN, Barry EL, Rees JR, et al. Folic acid supplementation and risk of colorectal neoplasia during long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2019 Oct 1;110(4):903-11. doi: 10.1093/ajcn/nqz160
55. Sabihi S, Vahedpoor Z, Saraf-Bank S, Nouriam M. Effects of folate supplementation on recurrence and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 in overweight and obese women: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2022 May;76(5):666-70. doi: 10.1038/s41430-021-01022-0
56. Zargarzadeh N, Severo JS, Pizarro AB, et al. The Effects of Folic Acid Supplementation on Pro-inflammatory Mediators: a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther.* 2021 Dec;43(12):e346-e363. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.10.002
57. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised 22 trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet.* 2013 Mar 23;381(9871):1029-36. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7
58. Geijsen AJMR, Ulvik A, Gigic B, et al. Circulating Folate and Folic Acid Concentrations: Associations With Colorectal Cancer Recurrence and Survival. *JNCI Cancer Spectr.* 2020 Jul 7;4(5):pkaa051. doi:10.1093/jncics/pkaa051
59. Mortensen JH, Oyen N, Fomina T, et al. Supplemental folic acid in pregnancy and childhood cancer risk. *Br J Cancer.* 2016 Jan 12;114(1):71-5. doi: 10.1038/bjc.2015.446
60. Potter C, Moorman AV, Relton CL, et al. Maternal Red Blood Cell Folate and Infant Vitamin B(12) Status Influence Methylation of Genes Associated with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Nov;62(22):e1800411. doi: 10.1002/mnfr.201800411
61. Xiao Q, Freedman ND, Ren J, et al. Intakes of folate, methionine, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ with risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study. *Br J Cancer.* 2014 Mar 4;110(5):1328-33. doi: 10.1038/bjc.2014.17
62. Mesolella M, Iengo M, Testa D, et al. Chemoprevention using folic acid for dysplastic lesions of the larynx. *Mol Clin Oncol.* 2017 Nov;7(5):843-6. doi: 10.3892/mco.2017.1424
63. Brown GM. The biosynthesis of folic acid. II. Inhibition by sulfonamides. *J Biol Chem.* 1962 Feb;237:536-40.
64. Maki T, Takeda K. Benzoic Acid and Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH; 2000. doi: 10.1002/14356007.a03_555. ISBN 3527306730
65. Butcher NJ, Ilett KF, Minchin RF. Inactivation of human arylamine N-acetyltransferase 1 by the hydroxylamine of p-aminobenzoic acid. *Biochem Pharmacol.* 2000 Dec 15;60(12):1829-36. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00501-3
66. Торшин ИЮ, Громова ОА. О неврологических функциях и синергизме витаминов В₁, В₆ и В₁₂. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):56-64. doi: 10.17116/pain20222001156 [Torshin IYu, Gromova OA. Neurological functions and synergism of vitamins B₁, B₆ and B₁₂. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2022;20(1):56-64. doi: 10.17116/pain20222001156 (In Russ.)].
67. Громова ОА, Стаховская ЛВ, Торшин ИЮ. О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина В₁₂. *Российский журнал боли.* 2017;(2):62-73. [Gromova OA, Stakhovskaya LV, Torshin IYu. On the potential antitumor effect of vitamin B₁₂. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2017;(2):62-73 (In Russ.)].
68. Volkov I. The master key effect of vitamin B₁₂ in treatment of malignancy – a potential therapy? *Med Hypotheses.* 2008;70(2):324-8. doi: 10.1016/j.mehy.2007.05.029. Epub 2007 Jul 20.
69. Arendt JF, Nexø E. Cobalamin related parameters and serum patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One.* 2012;7(9):e45979. doi:10.1371/journal.pone.0045979. Epub 2012 Sep 21.
70. Ekmekcioglu C, Wallner P, Kundi M, et al. Red meat, diseases, and healthy alternatives: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018 Jan 22;58(2):247-61. doi: 10.1080/10408398.2016.1158148
71. Zeng FF, Liu YT, Lin XL, et al. Folate, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and methionine intakes and risk for nasopharyngeal carcinoma in Chinese adults: a matched case-control study. *Br J Nutr.* 2016 Jan 14;115(1):121-8. doi: 10.1017/S0007114515004146.

72. Matejčić M, de Batlle J, Ricci C, et al. Folic Acid and Vitamin B₁₂ Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Feb;28(2):275-82. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1198
73. Oliai Araghi S, Kieft-de Jong JC, van Dijk SC, et al. Folic Acid and Vitamin B₁₂ Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Feb;28(2):275-82. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1198
74. Silva NNT, Silva Santos AC, Carneiro CM, Lima AA. Association of serum folate and vitamin B₁₂ with pre-neoplastic cervical lesions. *Clin Nutr ESPEN.* 2020 Aug;38:223-8. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.007
75. Wu W, Kang S, Zhang D. Association of vitamin B₆, vitamin B₁₂ and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013;109(7):1926-44.
76. Sun NH, Huang XZ, Wang SB, et al. A dose-response meta-analysis reveals an association between vitamin B₁₂ and colorectal cancer risk. *Public Health Nutr.* 2016;19(8):1446-56.
77. Stoffregen CC, Odin EA, Carlsson GU, et al. Reduced folate and serum vitamin metabolites in patients with rectal carcinoma: an open-label feasibility study of pemetrexed with folic acid and vitamin B₁₂ supplementation. *Anticancer Drugs.* 2016;27(5):439-46. doi: 10.1097/CAD.0000000000000345

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.10.2023/29.01.2024/30.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 20-12-00175-п на базе ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 20-12-00175-p on the base of Ivanovo State University of Chemistry and Technology. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Филимонова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-9690-4746>
Фролова Д.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6207-5575>