

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 7 / 2024



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (1)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты





MedInfo@Roche

**Актуальная, оперативная, основанная
на доказательствах информация
о препаратах компании «Рош»**

Надежно.
Индивидуально.
Своевременно.



+7 (495) 229-29-99



moscow.medinfo@roche.com



medinfo.roche.com/ru/ru.html

Витамины группы В и гомоцистеин у онкологических пациентов с солидными злокачественными новообразованиями до назначения химиотерапии

О. А. Тихонова¹, Д. С. Дружинин², Л. С. Литвинова¹, С. А. Докторова¹, Н. М. Тодосенко¹,
Н. Д. Газатова¹, М. М. Бограя¹, Е. Л. Наумова³, М. И. Долгалева⁴

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль

³ФГБОУ ВО «Сибирский Государственный Медицинский Университет», г. Томск

⁴ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», г. Калининград

РЕЗЮМЕ

В последнее время активно обсуждается роль дисбаланса витаминов в канцерогенезе. Исследования, направленные на оценку их роли в процессах развития рака различные, а оценка исходного уровня витаминов актуальна при планировании противоопухолевой терапии.

Цель исследования. Определить состояние исходного уровня витаминов группы В и гомоцистеина перед проведением химиотерапии у пациентов разного онкологического профиля.

Материалы и методы исследования. Определён уровень витаминов В1, В6, В9, активной формы В12* и гомоцистеина в свежзамороженной плазме методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем у 66 пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями (ЗНО) до химиотерапии. В исследование включено 66 пациентов: женщины n=40 и мужчин n=26, с ЗНО: раком желудка n=12, колоректальным раком n=21, раком легких n=11, раком органов малого таза n=22.

Результаты исследования. По результатам исследования повышение уровня холотранскобаламина (Холо-ТК) и снижение гомоцистеина в сравнении с референтными значениями наблюдалось в 100% случаев. Значимое различие обнаружено только для В1: достоверные различия между пациентами с колоректальным раком и с раком малого таза (у последних среднее значение уровней В1 было выше в 2.4 раза при $p = 0.0425$). По результатам корреляционного анализа определена слабая связь между В12 и В9. При сравнении уровня витамина В12 и гомоцистеина у пациентов после оперативного лечения и без него не было выявлено достоверных различий.

Заключение. Повышение уровня Холо-ТК и снижение уровня гомоцистеина методом ИФА характерно для всех разновидностей солидного рака, не зависит от пола, возраста, стадии и предшествующего оперативного вмешательства. Относительное снижение витамина В1 характерно для колоректального рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак, биомаркеры, В1(тиамин), В6(пиридоксин), В9 (фолиевая кислота), В12 (холотранскобаламин), гомоцистеин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование и спонсорская поддержка. Данное исследование было поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта No 314-Л-22.

B vitamins and homocysteine in cancer patients with solid malignancies before chemotherapy administration

О. А. Tikhonova¹, D. C. Druzhinin², L. S. Litvinova¹, S. A. Doktorova¹, N. M. Todosenko¹, N. D. Gazatova¹,
M. M. Bograja¹, E. L. Naumova³, M. I. Dolgaleva⁴

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia

SUMMARY

Recently, the role of vitamin imbalance in carcinogenesis has been actively discussed. Studies aimed at assessing their role in the processes of cancer development are various, and the evaluation of the initial level of vitamins is relevant when planning antitumor therapy.

Objective. To determine the state of the initial level of B vitamins and homocysteine before chemotherapy in patients of different oncologic profile.

Material and Methods. The level of vitamins B1, B6, B9, active form of B12* and homocysteine in fresh frozen plasma was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems in 66 patients with verified malignant neoplasms before chemotherapy. The study included 66 patients: women n=40 and men n=26, with cancer: gastric n=12, colorectal cancer n=21, cancer lung n=11, cancer pelvic organs n=22.

Results. According to the results of the study the increase in the level of holotranscobalamin (Holo-TC) and decrease in homocysteine in comparison with reference values was observed in 100% of cases. Significant difference was found only for B1: reliable differences between patients with colorectal cancer and with pelvic cancer (in the latter the mean value of B1 levels was 2.4 times higher at $p = 0.0425$). According to the results of correlation analysis, a weak correlation between B12 and B9 was determined. When comparing the levels of vitamin B12 and homocysteine in patients after surgical treatment and without it, no significant differences were found.

Conclusion. Increased Holo-TC levels and decreased homocysteine levels by ELISA are characteristic of all varieties of solid cancer, independent of sex, age, stage and previous surgical intervention. A relative decrease in vitamin B1 is characteristic of colorectal cancer.

KEYWORDS: cancer, biomarkers, B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), B9 (folic acid), active vitamin B12 (holotranscobalamin), homocysteine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding and sponsorship This research was supported by the strategic academic leadership program «Priority 2030» Immanuel Kant Baltic Federal University No. 314-L-22.

Введение

Витамины группы В представляют собой незаменимые микроэлементы для сохранения здоровья человека, активно участвующие во множестве метаболических и регуляторных процессах. До настоящего времени продолжают многочисленные дискуссии о взаимосвязи витаминов и онкологических заболеваний у пациентов с любой стадией болезни (в активной фазе или ремиссии). Предполагаемый канцерогенный эффект витаминов группы В может быть реализован их активной ролью в синтезе и метилировании ДНК, участием в одноуглеродном обмене, в нарушении метаболизма гомоцистеина, образовании метионина [1]. На сегодняшний день участие раковых клеток в адаптивной регуляции клеточного гомеостаза кофакторов, а также их способность модулировать экспрессию и функцию метаболических ферментов при раке, не до конца выяснены. В литературе обсуждается повышение риска возникновения онкологических заболеваний у людей с низким уровнем тиамина [2], а повышение уровня витамина В12, напротив может приводить к увеличенному росту раковых клеток [3].

Несмотря на то, что со времен открытия витаминов прошло много лет, до сих пор медицинским сообществом бурно обсуждается и изучается их роль у онкологических пациентов, и до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о значении избытка или недостатка витаминов в канцерогенезе, а также профилактике нейротоксического эффекта при применении химиотерапии. Поэтому так важно определять исходный уровень витаминов перед их использованием.

Цель исследования: определить состояние исходного уровня витаминов группы В и гомоцистеина перед проведением химиотерапии у пациентов разного онкологического профиля с оценкой корреляции между разновидностями рака, стадиями и длительностью онкологического процесса.

Материалы и методы

В исследование вошло 66 пациентов в возрасте старше 18 лет с верифицированным онкологическим заболеванием, в том числе и после оперативного вмешательства до начала химиотерапии, не имеющих анамнеза и жалоб, позволяющих заподозрить у них наличие патологических состояний, потенциально способных вызвать поражение периферических нервов и повышения витамина В12, а также не принимавших витамины группы В в течении 6 месяцев.

Для всех пациентов зарегистрированы демографические показатели, включающие возраст, пол, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ).

Всем пациентам проведен забор крови объемом 4 мл в вакутейнеры с активатором свертывания диоксидом кремния (SiO₂) и сепарирующим гелем. Кровь была центрифугирована на 1000 об/мин в течение 20 минут, аликвоты сыворотки были распределены в криопробирки типа Эппендров для длительного хранения в условиях низкотемпературного режима на –80°C.

Оценку уровня витаминов группы В – В1, В6, В9, активной формы витамина В12*-хототранскоболамина (Холо-ТК) и гомоцистеина проводили в свежемороженой плазме с помощью метода иммуноферментного анализа (твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод, ELISA) с использованием тест-систем (фирмы CloudClone, ABclonal, FineTest, Китай) на микропланшетном фотометре анализаторе Bio-Rad 680 (фирма Bio-Rad, Laboratories, Inc, США) при длине волны 450 нм. Полученные результаты сравнивались с референтными значениями.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым этическим комитетом Центра клинических исследований Балтийского Федерального Университета имени И. Канта (заключение № 35 от 27.10.2022 года).

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программы GraphPad Prism 9.3.1. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD) либо в виде медианы (Me). Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивали с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних значений проводилось через стандартный односторонний дисперсионный анализ. В выборке с отличным от нормального распределения выявление статистических различий количественных параметров между группами пациентов использовался критерий Манна-Уитни (U). Корреляционный анализ проведен с применением метода Пирсона Концентрации витаминов были логарифмированы по степени 10 (log10) для приведения данных к нормальному распределению.

Достоверной считалась корреляция $\geq 0,7$, при которой значение $p < 0,05$.

Результаты

Из 66 пациентов большую часть составили женщины $n=40$ (61 %) и $n=26$ (39 %) мужчин. Средний возраст на момент включения составил $58,6 \pm 10,5$ лет (25–70 лет), из них лиц пожилого возраста – старше 60 лет было $n=40$ (61 %).

Из них с раком желудка вошло $n=12$ (после операции $n=4$), колоректальным раком $n=21$ (после операции $n=17$), раком легких $n=11$ (после операции $n=0$), раком органов малого таза $n=22$ (после операции $n=11$).

Средняя длительность болезни от постановки диагноза и до включения в исследование составила 6,06 месяцев [Me=2], а средняя длительность наблюдения после операции составила 5,06 месяцев [Me=2.5].

Уровень витаминов группы В и гомоцистеина в зависимости от типа онкологического заболевания и его стадии представлены в *таблицах 1 и 2*.

У всех больных вне зависимости от типа и стадии онкологического процесса отмечено увеличение уровня витамина В 12 более, чем на 48 % от верхней границы нормы и снижение уровня гомоцистеина на 85 % от нижней границы нормы. При сравнении уровня витамина В 12

Таблица 1
Уровень витаминов группы В и гомоцистеина
у пациентов с разной локализацией злокачественных новообразований

Концентрация (M±SD)	Все пациенты (n=66)	ЗНО желудка (n=12)	ЗНО толстой кишки (n=21)	ЗНО легкого (n=11)	ЗНО органов малого таза (n=22)	Референтные значения
В1 (нг/мл)	164,4±65,6	128,7±49,1	136,2±55,6	194,4±71,3	189,2±67,6	70–180
В6 (нмоль/л)	293,3±35,5	285,5±45,8	301,5±27,9	306,6±25,2	286,1±36,6	41,38–307,36
В12* (нг/мл)	13,7±0,74	13,9±0,57	13,5±1,15	13,8±0,4	13,8±0,42	1,079–7,095
В9 (пг/мл)	6567,9±134,6	6561,9±159,5	6563,7±150,8	6531,1±78,9	6594,9±130,6	3100–20500
Гомоцистеин (пмоль/л)	747±75,3	785,7±32,0	747,5±86,1	730,9±59,5	733,8±81,9	5000–15000

Примечание. * – вит В12 -хототранскоболамин (Холо-ТК).

Таблица 2
Уровень витаминов группы В и гомоцистеина у пациентов
в зависимости от стадии рака

Концентрация (M±SD)	1 стадия (n=6)	2 стадия (n=9)	3 стадия (n=32)	4 стадия (n=19)	Референтные значения
В1 (нг/мл)	180,8±81,7	158,1±71,5	154,0±61,7	179,3±67,3	70–180
В6 (нмоль/л)	278,9±51,7	286,7±23,4	299,2±31,4	291,4±42,0	41,38–307,36
В12* (нг/мл)	13,7±0,32	13,7±0,38	13,7±0,62	13,6±1,09	1,079–7,095
В9 (пг/мл)	6508,4±109,3	6627,9±130,2	6543,0±139,9	6575,5±137,2	3100–20500
Гомоцистеин (пмоль/л)	733,2±86,4	756,1±71,9	749,1±81,4	744,2±70,2	5000–15000

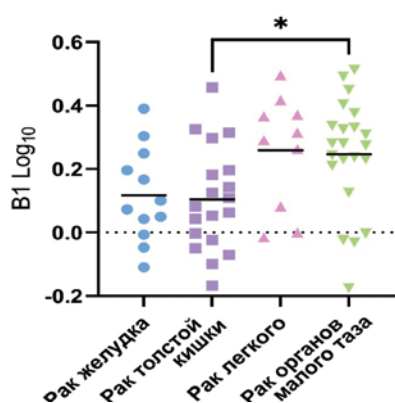


Рисунок 1. Распределение уровня витамина В1 в зависимости от локализации опухоли.

и гомоцистеина у пациентов, получивших оперативное лечение и у больных без него нами не выявлено достоверных различий – U_{B12} 0.01465 ($p=0.4960$)1 и $U_{Homocysteine}$ 0.46405 ($p=0.32276$).

Для витамина В1 обнаружено значимое различие у пациентов с раком кишечника и с раком МТ (у последних среднее значение уровней В1 было выше в 2.4 раза при $p=0.0425$ (рис. 1).

Поиск корреляций (R) между такими параметрами как длительность болезни, возраст, рост, вес, ИМТ и уровнями В1, В6, В9, В12* и гомоцистеина показал прямую зависимость между В12* и В9 ($r=0.3278$, $p=0.0087$), а также В12* и гомоцистеином ($r=0.3391$, $p=0.0066$). Таким образом, у исследуемых пациентов эти параметры имеют тенденцию к совместному повышению или снижению, что также соответствует средним значениям концентрации: повышение витамина В12* и снижение гомоцистеина – таблица 3.

Таблица 3
Корреляция уровня витаминов группы В, гомоцистеина в сыворотке крови онкологических больных с длительностью болезни и основными антропометрическими показателями (коэффициент Пирсона)

	В1	В6	В9	В12	Гомоцистеин
Длительность болезни	-0,0155 ($p=0,9043$)	0,1471 ($p=0,2499$)	0,0526 ($p=0,6824$)	-0,0710 ($p=0,5805$)	$u, uz/z$ ($p=0,8324$)
Возраст	-0,0768 ($p=0,5495$)	-0,1263 ($p=0,3241$)	-0,0649 ($p=0,6133$)	-0,0504 ($p=0,6946$)	0,1826 ($p=0,1519$)
Рост	-0,0955 ($p=0,4567$)	-0,0344 ($p=0,7890$)	-0,0787 ($p=0,5398$)	0,0239 ($p=0,8524$)	0,2584 ($p=0,0409$)
Вес	0,0594 ($p=0,6436$)	-0,1466 ($p=0,2517$)	-0,0053 ($p=0,9671$)	-0,0109 ($p=0,9327$)	0,1395 ($p=0,2757$)
ИМТ	0,1417 ($p=0,2681$)	-0,1672 ($p=0,1904$)	0,0255 ($p=0,8428$)	-0,0193 ($p=0,8807$)	0,0117 ($p=0,9272$)
В1	1,0000	-0,1178 ($p=0,3579$)	0,0991 ($p=0,4398$)	0,0461 ($p=0,7198$)	-0,1946 ($p=0,1264$)
В6	-0,1178 ($p=0,3579$)	1,0000	0,1586 ($p=0,2145$)	0,1438 ($p=0,2610$)	0,1553 ($p=0,2243$)
В9	0,0991 ($p=0,4398$)	0,1586 ($p=0,2145$)	1,0000	0,3278 ($p=0,0087$)	0,0815 ($p=0,5257$)
В12	0,0461 ($p=0,7198$)	0,1438 ($p=0,2610$)	0,3278 ($p=0,0087$)	1,0000	0,3391 ($p=0,0066$)
ГОМОЦИСТЕИН	-0,1946 ($p=0,1264$)	0,1553 ($p=0,2243$)	0,0815 ($p=0,5257$)	0,3391 ($p=0,0066$)	1,0000

Нами не было получено других корреляций уровня витаминов группы В и гомоцистеина с возрастом, длительностью заболевания, а также с антропометрическими показателями (рост, вес, ИМТ).

Обсуждение

Известно, что раковые клетки обладают высоким энергетическим метаболизмом и уровнем гликолиза, а тиамин (витамин В1) – важный кофактор для нескольких ключевых ферментов ответственных за метаболические процессы, включая образование биомассы, катаболизм аминокислот и выработку энергии (2, 4). Исследования, оценивающие взаимосвязь дефицита тиамина и онкологического процесса редки не только на людях, но и на животных моделях. По результатам нашей работы выявлены изменения в виде относительного снижения концентрации витамина В1 в сыворотке крови у пациентов с колоректальным раком по сравнению с онкологическими заболеваниями органов малого таза. Так в исследовании на крысах снижение потребления тиамина увеличивало количество новообразований в толстой кишке, получавших диету на основе сахарозы [5]. А в исследовании Требухина и соавторов продемонстрировано на фоне роста опухоли снижение уровня тиамина в крови и накопление его злокачественным образованием [6]. В исследовании Herman Baker et al. оценивалось содержание тиамина в послеоперационных и аутопсичных тканях аденокарциномы толстой кишки и было обнаружено 2,5-кратное увеличение уровня тиамина по сравнению с неинвазивной контрольной тканью [7]. Таким образом, можно предположить, что раковые клетки кишечника способны к накоплению и использованию тиамина.

Последнее время в литературе активно обсуждается роль витамина В12 [3, 8–11] и нарушение метаболизма гомоцистеина в развитии рака [12, 13]. Так, например, результаты популяционного когортного исследования, в котором оценивалась частота возникновения рака среди пациентов с повышенными уровнями В12 в плазме, связывало напрямую высокие уровни кобаламина с риском возникновения рака, в основном в течение первого года наблюдения за пациентами [14]. Ограничением данного исследования было отсутствие учета других причин повышения кобаламина: миелоидные злокачественные новообразования крови, острые или хронические заболевания печени, хроническая почечная недостаточность, аутоиммунные или воспалительные заболевания и чрезмерное употребление В12. В последующих работах были исключены заболевания, потенциально повышающие уровень В12 и в работах Valentin Lacombe et al. на 688 пациентах [3] и Geoffrey Urbanski et al. на 785 пациентах, был сделан аналогичный вывод [15].

С целью определения витамина В12 в сыворотке нами была выбрана активная форма витамина В12* -холо-транскобаламин, представляющую собой комплекс В12 и транскобаламина-2, отвечающего за доставку кобаламина в клетку. Это связано с более надежным отражением

клеточного статуса витамина В12 в сыворотке, чем общего витамина В12 (кобаламина), что ранее было продемонстрировано в исследованиях, в результате которых был сделан вывод, что Холо-ТК более достоверно оценивает биологическую роль витамина В12 (16–18)]. Также стало известно, что экспрессия транскобаламинсвязывающего белка у пациентов с раком увеличивается [19, 20], исходя из выше сказанного, оценка Холо-ТК может наиболее точно определять колебания витамина В12 у данной группы. Поэтому в нашем исследовании мы измеряли уровень Холо-ТК у пациентов с разными солидными ЗНО, а также определяли влияние возраста, наличие оперативного вмешательства и зависимость концентрации от вида и стадии рака. Нами не было обнаружено снижения Холо-ТК у возрастных пациентов, а это большая часть нашей выборки, хотя известно, что у здоровых пожилых уровень В12 снижается, а уровень гомоцистеина повышается [21].

Снижение уровня В12 после радикального лечения рака органов ЖКТ может служить аргументом в пользу утверждения, что рак прямо или косвенно вызывает повышение уровня В12. Следовательно, если повышенный уровень В12 вызван некоторыми видами рака, то он должен сохраняться до тех пор, пока сохраняется рак [22]. В нашем исследовании не было обнаружено исходного снижения уровня Холо-ТК у пациентов, перенёсших оперативное вмешательство при колоректальном раке и раке желудка, что вероятно связано с недостаточным количеством времени, прошедшим после операции для развития значимого дефицита. Ведь медиана времени для его развития составила 15 месяцев в проведенном исследовании у 645 пациентов после гастрэктомии [23], а в нашем исследовании она составила 2,5 месяца. Также в исследовании Geoffrey Urbanski с соавторами была продемонстрирована связь с раком, особенно метастатическим, при котором отмечалась тенденция к увеличению уровня В12 [15]. В нашем исследовании мы не обнаружили взаимосвязи высокого уровня Холо-ТК со стадией рака, что возможно связано с небольшой выборкой, или определением именно активной формы витамина В12. Мы получили у всех пациентов низкие уровни гомоцистеина. Мы думаем, что это связано с тем, что избыток гомоцистеина оказывает токсическое воздействие на организм, следовательно, для раковых клеток может быть важно поддерживать оптимальную низкую концентрацию гомоцистеина до лечения.

Также мы получили корреляционную связь между концентрацией Холо-ТК, гомоцистеином и фолиевой кислотой, что может указывать на канцерогенный эффект витаминов группы В, который скорее всего обусловлен нарушением регуляции одноуглеродного метаболизма и следовательно, синтеза и метилирования ДНК и снижением образования глутатиона [1, 11, 24].

Заключение

Накопленные современные знания о витаминах группы В впечатляют, но пока недостаточны для полного представления об их роли у пациентов с раком, так как

они влияют на широкий спектр клеточных функций. Обнаружение высоких уровней активного витамина В12 требует более пристального внимания к пациенту и в первую очередь исключения заболеваний, потенциально повышающих его уровень, а после их исключения, осуществление онкопоиска.

Понимание влияния гомоцистеина и витаминов группы В на рост и пролиферацию раковых клеток позволит создать новые терапевтические стратегии борьбы с раком.

Список литературы / References

- Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients*. 2020;12(11). doi: 10.3390/nu12113380. PMID: 33158037.
- Zastre JA, Sweet RL, Hanberry BS, Ye S. Linking Vitamin B1 with cancer cell metabolism. *Cancer Metab*. 2013;1(1):16. doi: 10.1186/2049-3002-1-16. PMID: 24280319.
- Lacombe V, Chabrun F, Lacout C, et al. Persistent elevation of plasma vitamin B12 is strongly associated with solid cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):13361. doi: 10.1038/s41598-021-92945-y. PMID: 34172805.
- Liu S, Miriyala S, Keaton MA, et al. Metabolic effects of acute thiamine depletion are reversed by rapamycin in breast and leukemia cells. *PLoS One*. 2014;9(1):e85702. doi: 10.1371/journal.pone.0085702. PMID: 24454921.
- Bruce WR, Furrer R, Shangari N, et al. Marginal dietary thiamin deficiency induces the formation of colonic aberrant crypt foci (ACF) in rats. *Cancer Lett*. 2003;202(2):125-9. doi: 10.1016/j.canlet.2003.08.005. PMID: 14643441.
- Trebukhina RV, Ostrovsky YM, Shapot VS, et al. Turnover of thiamin and activities of thiamin pyrophosphate-dependent enzymes in tissues of mice with Ehrlich ascites carcinoma. *Nutr Cancer*. 1984;6(4):260-73. doi: 10.1080/01635588509513832. PMID: 6545581.
- Baker H, Frank O, Chen T, et al. Elevated vitamin levels in colon adenocarcinoma as compared with metastatic liver adenocarcinoma from colon primary and normal adjacent tissue. *Cancer*. 1981;47(12):2883-6. doi: 10.1002/1097-0142(19810615)47:12<2883. PMID: 7260874.
- Obeid R. High Plasma Vitamin B12 and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations. *Nutrients*. 2022;14(21). doi: 10.3390/nu14214476. PMID: 36364737.
- Zulfiqar AA, Andres E, Lorenzo Villalba N. Hypervitaminosis B12. Our experience and a review. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(5):391-6. PMID: 31671389.
- Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose T, et al. Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer? *Int J Cancer*. 2019;145(6):1499-503. doi: 10.1002/ijc.32033. PMID: 30499135.
- Boughanem H, Hernandez-Alonso P, Tinahones A, et al. Association between Serum Vitamin B12 and Global DNA Methylation in Colorectal Cancer Patients. *Nutrients*. 2020;12(11). doi: 10.3390/nu12113567. PMID: 33233812.

- Hasan T, Arora R, Bansal AK, et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med*. 2019;51(2):1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0216-4. PMID: 30804341.
- Sun CF, Haven TR, Wu TL, et al. Serum total homocysteine increases with the rapid proliferation rate of tumor cells and decline upon cell death: a potential new tumor marker. *Clin Chim Acta*. 2002;321(1-2):55-62. doi: 10.1016/s0009-8981(02)00092-x. PMID: 12031593.
- Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(23):1799-805. doi: 10.1093/jnci/djt315. PMID: 24249744.
- Urbanski G, Hamel JF, Prouveur B, et al. Strength of the Association of Elevated Vitamin B12 and Solid Cancers: An Adjusted Case-Control Study. *J Clin Med*. 2020;9(2). doi: 10.3390/jcm9020474. PMID: 32050436.
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513. doi: 10.1111/bjh.12959. PMID: 24942828.
- Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027. PMID: 27446930.
- Valente E, Scott JM, Ueland PM, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B(12) status in the elderly. *Clin Chem*. 2011;57(6):856-63. doi: 10.1373/clinchem.2010.158154. PMID: 21482749.
- Sysel AM, Valli VE, Nagle RB, Bauer JA. Immunohistochemical quantification of the vitamin B12 transport protein (TCII), cell surface receptor (TCII-R) and Ki-67 in human tumor xenografts. *Anticancer Res*. 2013;33(10):4203-12. PMID: 24122983.
- Lacombe V, Lenaers G, Urbanski G. Diagnostic and Therapeutic Perspectives Associated to Cobalamin-Dependent Metabolism and Transcobalamins' Synthesis in Solid Cancers. *Nutrients*. 2022;14(10). doi: 10.3390/nu14102058. PMID: 35631199.
- Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171(3):251-9. doi: 10.1503/cmaj.1031155. PMID: 15289425.
- Lacombe V, Patsouris A, Delattre E, Lacout C, Urbanski G. Evolution of plasma vitamin B(12) in patients with solid cancers during curative versus supportive care. *Arch Med Sci*. 2021;17(6):1811-5. doi: 10.5114/aoms/140974. PMID: 34900064.
- Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg*. 2013;258(6):970-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000000214. PMID: 24096753.
- Newman AC, Maddocks ODK. One-carbon metabolism in cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(12):1499-504. doi: 10.1038/bjc.2017.118. PMID: 28472819.

Статья поступила / Received 08.11.23
Получена после рецензирования / Revised 02.03.24
Принята в печать / Accepted 06.03.24

Сведения об авторах

Тихонова Ольга Алексеевна, врач-невролог, аспирант, ассистент кафедры психиатрии и нейронаук¹. E-mail: offelia78@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1796-0193

Дружинин Дмитрий Сергеевич, д.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией². E-mail: druzhininds@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6244-0867

Литвинова Лариса Сергеевна, д.м.н., директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий¹. E-mail: larislitvinova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5231-6910

Докторова Светлана Алексеевна, врач-клинический фармаколог, аспирант специальности «Фармакология, клиническая фармакология»¹. E-mail: svdoktorova96@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5858-7877

Тодосенко Наталья Михайловна, к.б.н., с.н.с. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий¹. E-mail: tod_89@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7468-4861

Газатова Наталья Динисламовна, к.б.н., ст.н.с. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий¹. E-mail: n_gazatova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4646-3436

Бограя Мария Михайловна, инженер Центра иммунологии и клеточных биотехнологий¹. E-mail: mbograya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-7850

Наумова Елена Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры терапии³. E-mail: naumova-elena@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0732-8717

Долгалева Мария Игоревна, зам. главного врача по онкологии⁴, главный внештатный специалист-онколог Калининградской области. E-mail: Fatael2739@gmail.com. ORCID: 0009-0005-0536-238X

¹ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль

³ФГБОУ ВО «Сибирский Государственный Медицинский Университет», г. Томск

⁴ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», г. Калининград

Автор для переписки: Тихонова Ольга Алексеевна. E-mail: offelia78@mail.ru

About authors

Tikhonova Olga A., neurologist, postgraduate student, assistant at Dept of Psychiatry and Neurosciences¹. E-mail: offelia78@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1796-0193

Druzhinin Dmitry S., DM Sci (habil.), assistant at Dept of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery². E-mail: druzhininds@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6244-0867

Litvinova Larisa S., DM Sci (habil.), head of Center for Immunology and Cellular Biotechnology¹. E-mail: larislitvinova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5231-6910

Doktorova Svetlana A., clinical pharmacologist, postgraduate student, specialty «Pharmacology, Clinical Pharmacology»¹. E-mail: svdoktorova96@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5858-7877.

Todosenko Natalia M., PhD Bio Sci, senior researcher at Center for Immunology and Cellular Biotechnology¹. E-mail: tod_89@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7468-4861

Gazatova Natalia D., PhD Bio Sci, senior researcher at Center for Immunology and Cellular Biotechnology¹. E-mail: n_gazatova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4646-3436

Bograya Maria M., engineer at Center for Immunology and Cellular Biotechnology¹. E-mail: mbograya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-7850

Naumova Elena L., PhD (Med.), assistant professor at Dept of General Medical Practice in cancer patients with old malignancies before chemotherapy administration. ORCID: 0000-0002-0732-8717

Dolgaleva Maria I., deputy chief physician on oncology⁴, chief external specialist oncologist of the Kaliningrad region. E-mail: Fatael2739@gmail.com. ORCID: 0009-0005-0536-238X

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia

Corresponding author: Tikhonova Olga A. E-mail: offelia78@mail.ru

Для цитирования: Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Литвинова Л.С., Докторова С.А., Тодосенко Н.М., Газатова Н.Д., Бограя М.М., Наумова Е.Л., Долгалева М.И. Витамины группы В и гомоцистеин у онкологических пациентов с солидными злокачественными новообразованиями до назначения химиотерапии. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-55-59>

For citation: Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Litvinova L.S., Doktorova S.A., Todosenko N.M., Gazatova N.M., Bograya M.M., Naumova E.L., Dolgaleva M.I. B vitamins and homocysteine in cancer patients with old malignancies before chemotherapy administration. *Medical alphabet*. 2024; (7): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-55-59>

