

Витамин D и эстрогензависимые опухоли

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин¹, Д.Е.Фролова², Н.П.Лапочкина², А.Н.Громов¹

¹ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление"» РАН. 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 40;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия». 153462, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8

Витамин D характеризуется неоспоримыми противоопухолевыми свойствами, которые важны как для профилактики, так и для терапии опухолевых заболеваний. В работе представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов противоопухолевых эффектов витамина D (ингибирование каскада Wnt/ β -катенина, фактора транскрипции WSTF) и результаты клинических исследований пациентов с эстрогензависимыми опухолями, указывающие на перспективность сочетанного применения препаратов эстрогенов и витамина D.

Ключевые слова: эстрогены, витамин D, рак молочной железы, рак толстого кишечника, менопаузальная гормональная терапия, Аквадетрим.

✉ unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е. и др. Витамин D и эстрогензависимые опухоли. Гинекология. 2018; 20 (1): 23–30. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.23-30

Vitamin D and estrogen-dependent tumors

O.A.Gromova^{1,2}, I.Yu.Torshin¹, D.E.Frolova², N.P.Lapochkina², A.N.Gromov¹

¹Federal Research Centre "Information and Management" of the Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 40;

²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8

Vitamin D is characterized by undeniable antitumor properties that are important for both prevention and treatment of tumor diseases. The results of a systematic analysis of the molecular mechanisms of antitumor effects of vitamin D (inhibition of the Wnt/ β -catenin cascade, the transcription factor WSTF) and the results of clinical studies of patients with estrogen-dependent tumors are presented, indicating the promise of combined use of estrogen and vitamin D.

Key words: estrogens, vitamin D, breast cancer, colon cancer, menopausal hormone therapy, Aquadetrim.

✉ unesco.gromova@gmail.com

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Frolova D.E. et al. Vitamin D and estrogen-dependent tumors. Gynecology. 2018; 20 (1): 23–30. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.23-30

Введение

Эстрогенсодержащие препараты используются в гинекологии для проведения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), контрацепции, регуляции менструального цикла. Как показали результаты фундаментальных исследований и сверхбольших доказательных исследований (более 1 млн участников в каждом), эстрогены, особенно при приеме per os, обладают выраженной пролиферативной активностью [1]. В зоне риска гиперпролиферации находятся ткани, в которых плотность рецепторов к эстрогенам повышена (молочные железы, матка, яичники, толстый кишечник). Предикторами возникновения рака молочной железы (РМЖ) считают нарушения гормонального фона у женщин в виде гиперэстрогении в сочетании с гиперпролактинемией на фоне прогестероновой недостаточности. Также выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r=+0,914$) РМЖ с гинекологическими заболеваниями (эндометриозом, миомой матки), доброкачественными заболеваниями молочной железы ($r=+0,986$) и пролиферативной мастопатией ($r=+0,83$) [2].

Витамин D увеличивает адгезию клеток эпителия молочных желез, увеличивая синтез вещества Е-кадгерина. Если уровень витамина D понижается, клетки эпителия молочной железы не склерозируются, давая возможность стволовым клеткам для быстрого митоза. Быстро делящиеся стволовые клетки рано или поздно превращаются в раковый клон, способный повреждать базальную мембрану, и при продолжающемся дефиците витамина D эти клетки проникают в лимфатические сосуды, метастазируя в головной мозг, кости и легкие, и убивают пациента.

Например, метаанализ 35 клинических исследований ($n=3\ 898\ 376$, в том числе 87 845 случаев РМЖ) показал, что прием эстроген-гестагенных препаратов соответствует повышению риска РМЖ на 76% (относительный риск – ОР 1,76, 95% доверительный интервал – ДИ 1,56–1,96), причем с каждым последующим годом приема эстрогенов риск повышается на 8% (ОР 1,08, 95% ДИ 1,08–1,08). Даже наличие приема эстрогенов в анамнезе, без приема эстрогенов в настоящее время, соответствовало повышению риска РМЖ на 14% (ОР 1,14, 95% ДИ 1,05–1,22) [3].

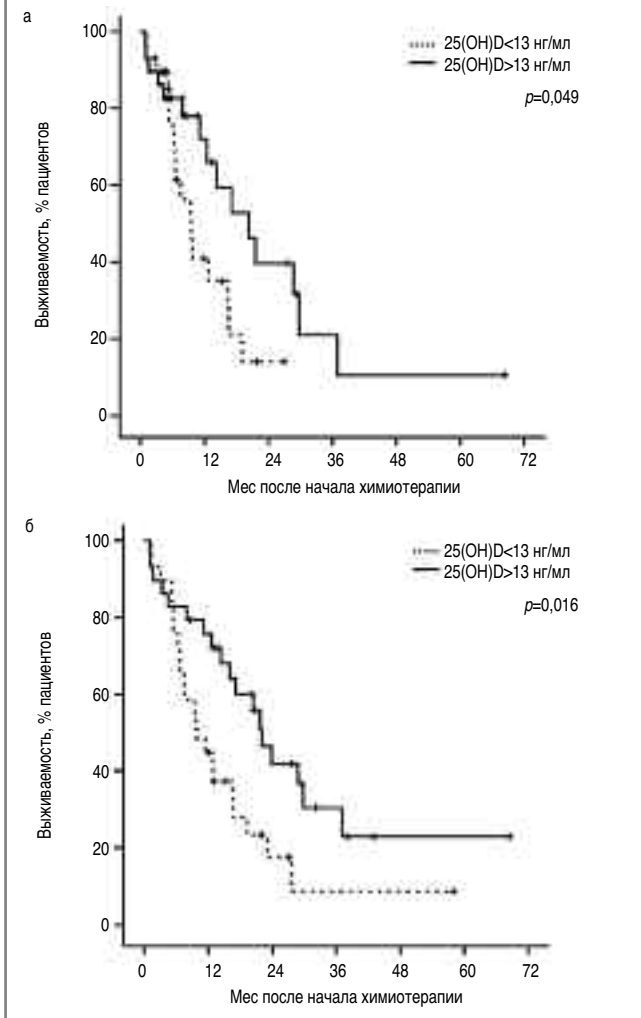
Крупномасштабные исследования серии WHI («Инициатива: женское здоровье», США) указали на серьезные

осложнения пероральной терапии эстрогенами [4] еще в начале 2000-х годов. Публикация результатов исследования серии WHI привела к резкому снижению использования пероральной МГТ в США и в ряде других западных стран. В контексте результатов исследования WHI и других крупномасштабных исследований стало очевидно, что препараты для пероральной МГТ не просто являются устаревшей (можно сказать, архаичной) формой МГТ, но и представляют существенную опасность для здоровья пациентов. Эстрогенсодержащие средства повышают риск не только опухолевых заболеваний, но также системного воспаления, атеросклероза, тромбоемболий, тромбоза глубоких вен, инсулинорезистентности, желчнокаменной болезни. Поэтому в США уже к концу 2002 г. общее число назначений эстрогеновой МГТ снизилось примерно на 30% по сравнению с весной 2002 г. Эта тенденция сохранилась и в течение следующих 7 лет. Так, к 2009 г. общее число назначений МГТ снизилось более чем на 70% по сравнению с 2002 г. [5].

Использование определенных витаминов и других микронутриентов – важное направление предупреждения нежелательных эффектов при приеме эстрогенов. Витамины характеризуются выраженными противоопухолевыми свойствами. Результаты доказательных исследований, систематизированные в работе О.А.Громовой и соавт. [6], показывают, что витамины целесообразно использовать, во-первых, для долговременной профилактики опухолевых заболеваний, во-вторых, для компенсации низкой обеспеченности витаминами пациентов с опухолевыми заболеваниями, в-третьих, для повышения эффективности стандартной противоопухолевой терапии и, в-четвертых, для адьювантной терапии опухолевых заболеваний с целью ослабления побочных эффектов химиотерапии.

Адекватная обеспеченность витамином D занимает особое место в структуре противоопухолевой защиты организма. Витамин D является доказанным стимулятором противоопухолевого иммунитета, который компенсирует иммунодефицитные состояния [7], способствующие метастазированию. Противоопухолевый эффект витамина D основан на прямом влиянии активированного рецептора вита-

Рис. 1. Выживаемость пациентов с миелоидной лейкемией после терапии азацитидином при очень низких уровнях витамина до начала лечения [25(OH)D <13 нг/мл, n=29] по сравнению с более высокими уровнями до начала лечения [25(OH)D >13 нг/мл, n=29]: а – результаты анализа при исключении данных о пациентах, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток после применения азацитидина; б – результаты анализа без исключения пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток.



мина D на транскрипцию более 3 тыс. генов, вовлеченных в регуляцию деления и апоптоза клеток. Поддержка витамином D процессов апоптоза чрезвычайно важна для элиминации опухолевых клеток из организма [8].

В литературе представлены очевидные доказательства противоопухолевых свойств витамина D [9]. Например, в эксперименте было показано, что водный раствор мицелл с витамином D₃ (Аквдетрим) снижает рост и метастазирование перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюис. Воздействие витамина D₃ до 13 сут развития карциномы легких Льюис сопровождалось нарастающей тенденцией торможения роста опухоли на 25–30% ($p=0,016$); наблюдались отчетливые признаки подавления процессов метастазирования – число малых метастазов статистически значимо снижалось на 35–40% ($p<0,05$) [10].

Приведен другой пример, указывающий на важность адекватной обеспеченности витамином D пациентов, проходящих химиотерапию. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови ассоциирован с меньшей продолжительностью жизни пациентов с миелодиспластическим синдромом и вторичной олигобластной острой миелоидной лейкемией после лечения азацитидином (n=58). Еще до начала применения азацитидина средние уровни 25(OH)D у пациентов были крайне низки (13 нг/мл, 95% ДИ 4–25 нг/мл). Оценочная вероятность выживания пациента в течение 2 лет составила 14% в подгруппе пациентов с тяжелым дефицитом витамина D (<13 нг/мл, n=29) и 40% в подгруппе

пациентов со средним дефицитом витамина D (>13 нг/мл, n=29, $p<0,05$); рис. 1. Добавление наномолярных концентраций 25(OH)D к азацитидину приводило к потенцированию активности противоопухолевого препарата. Таким образом, терапия миелоидной лейкемии обязательно должна сопровождаться дотациями витамина D, особенно при лечении азацитидином [11].

Систематический обзор проспективных исследований взаимодействий между витамином D и риском эстрогензависимого рака толстой кишки (РТК) включил 18 исследований и более 1 млн участников из европейских стран. Самый высокий квартиль потребления витамина D соответствовал снижению риска на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,80–0,96); самый высокий квартиль уровней 25(OH)D – снижению риска на 33% (ОР 0,67, 95% ДИ 0,54–0,80) [12, 13].

Таким образом, витамин D характеризуется неоспоримыми противоопухолевыми свойствами, которые важны и для профилактики, и для терапии опухолевых заболеваний, особенно на фоне применения эстрогенов [1]. В настоящей статье представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов противоопухолевых эффектов витамина D и клинических исследований эстрогензависимых опухолей, указывающие на перспективность сочетанного применения препаратов эстрогенов и витамина D.

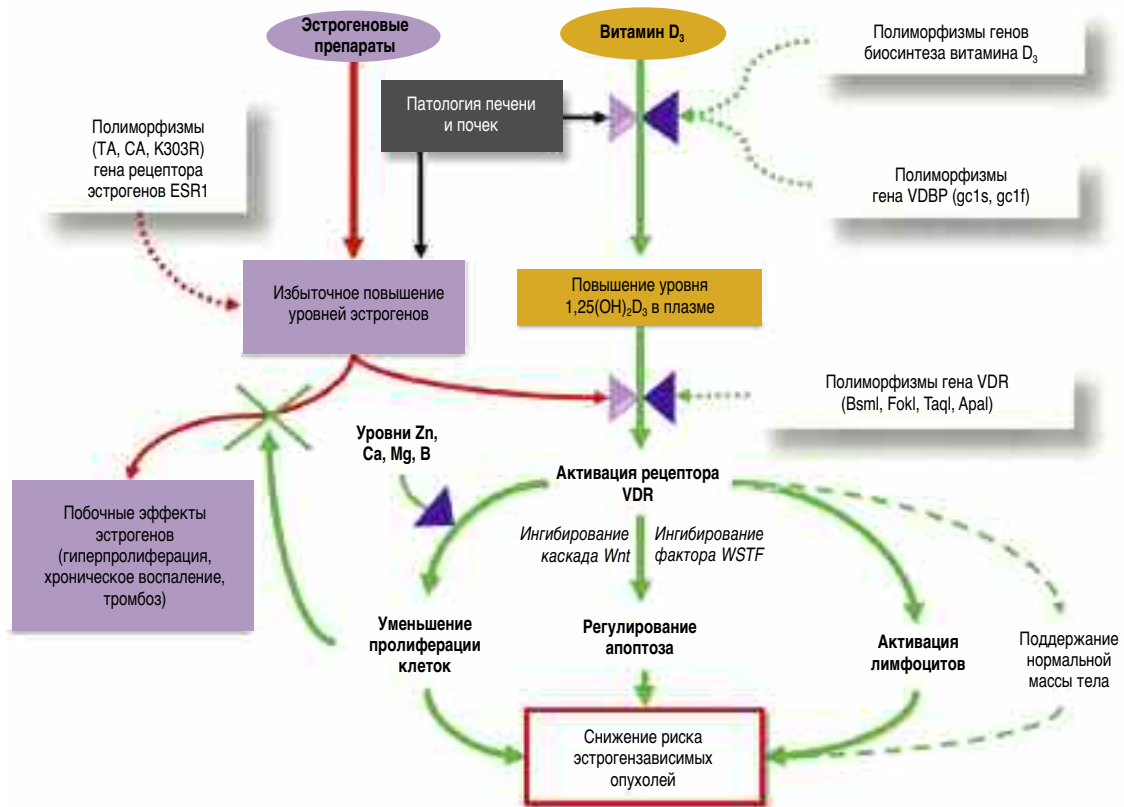
Молекулярные механизмы противоопухолевых эффектов витамина D в случае эстрогензависимых опухолей

Противоопухолевые эффекты витамина D и его гормонально активной формы, 1,25(OH)₂D, подробно описаны в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этих эффектов, весьма разносторонни и интенсивно изучаются в настоящее время. В целом противоопухолевый эффект витамина D₃ обусловлен активностью активированного рецептора витамина D₃ (VDR), который экспрессируется во многих клетках иммунной системы: моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах. Активация транскрипции посредством рецепторов VDR в этих и других типах клеток имеет антипролиферативный и иммуномодулирующий эффект [14].

Активированная витамином молекула рецептора VDR взаимодействует с ДНК более 3 тыс. генов, оказывая комплексное воздействие на процессы транскрипции генома. В результате моделирования изменений транскрипции методами функционального связывания с использованием функциональных категорий стандартной аннотации генома человека (Gene Ontology) [8] было установлено, что витамин D может приводить к изменениям в экспрессии более 700 генов, активность которых чрезвычайно важна для онкопротекции. Данные гены подразделяются на три большие группы: деление и пролиферация клеток (GO 0008270 – связывание ионов цинка, GO 0003700 – белок – фактор транскрипции, GO 0007049 – цикл деления клетки, более 300 генов), регулирование апоптоза (GO 0008283 – регулировка цикла деления и размножения клеток, GO 0006512 – убиквитинзависимая деградация белков, GO 0005739 – функционирование митохондрий, 120 генов), активация лимфоцитов (GO 0008270 – связывание ионов цинка, GO 0006355 – регуляция транскрипции, GO 0007165 – внутриклеточная передача сигнала, 290 генов). Была сформулирована общая модель взаимосвязи между риском эстрогензависимых опухолей и обеспеченностью витамином D (рис. 2).

Так как рецепторы витамина D представлены практически во всех тканях тела, общий механизм противоопухолевого воздействия витамина одинаков для всех тканей. Взаимодействие между уровнями эстрогенов (которые повышены при регулярном приеме эстрогенсодержащих препаратов) и витамином D осуществляется, по всей видимости, на уровне внутриклеточных сигнальных путей [15]. В частности, эффекты витамина D на деление и пролиферацию клеток, регулирование апоптоза, активацию лимфоцитарного звена противоопухолевого иммунитета осуществляются посредством воздействия на каскад

Рис. 2. Противоопухолевый эффект витамина D.



Примечание. VDBP – витамин D-связывающий транспортный белок; VDR – витамин D-рецептор. Символ ►◀ » отображает зависимость эффекта от дополнительных условий.

Wnt/ β -катенина и фактор транскрипции синдрома Уильямса (белок WSTF).

Так, кальцитриол [1,25-дигидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D] оказывает таргетное цитотоксическое действие на клетки, инициирующие развитие эстрогензависимых опухолей (также известны как опухолевые стволовые клетки), уменьшая их проопухолевую активность. Эксперименты на клетках линии MMTV-Wnt1 (опухоль молочной железы) в культуре показали, что эти клетки экспрессируют функциональные рецепторы витамина D и эстрогеновые рецепторы (ER). 1,25-дигидроксивитамин D индуцировал подавление экспрессии генов рецептора эстрогена. После перевивания (имплантации) опухолевых клеток MMTV-Wnt1 мышам инъекции 1,25(OH)₂D, равно как и диета с повышенным содержанием витамина D, приводили к выраженной задержке появления и к снижению интенсивности роста опухоли, тогда как диета с дефицитом витамина D ускоряла появление и рост опухолей (рис. 3) [16].

Эксперименты на линии опухолевых клеток MMTV-Wnt1 в культуре также показали, что витамин D ингибирует образование так называемых «сфероидов» – сферических колоний раковых клеток с диаметром более 50 мкм. Присутствие сфероидов *in vitro* указывает на активную агрегацию клеток, вызывающих рак. Применение 1,25(OH)₂D дозозависимо снижало образование сфероидов (рис. 4). Комбинация 1,25(OH)₂D и ионизирующего излучения тормозила образование сфероидов в большей степени, чем каждое из этих воздействий по отдельности [16].

Важно отметить, что ингибирование 1,25(OH)₂D клеток, инициирующих опухоль, преодолевается при резком повышении экспрессии β -катенина. Данный факт указывает на то, что противоопухолевые эффекты витамина D осуществляются, в частности, посредством ингибирования сигнального пути Wnt/ β -катенина. Таким образом, сочетанное применение соединений витамина D и стандартных разновидностей лечения опухолей может повышать эффективность противоопухолевой терапии [16].

Фактор транскрипции синдрома Уильямса (белок WSTF) опосредует внутриклеточную передачу сигналов от рецептора эстрогена в клетках РМЖ. Эффекты белка WSTF ингибируются активной формой витамина D – 1,25(OH)₂D. Белок WSTF экспрессируется в опухолевой ткани молочной железы в большем количестве, чем в нормальной ткани (рис. 5, 6), а 1,25(OH)₂D снижает экспрессию гена CYP19A1 (который кодирует ароматазу, синтезирующую эстрадиол) и экспрессию гена эстроген-рецептора ER α (основного медиатора фармакологических эффектов эстрогенов). Белок WSTF играет ключевую роль в этом процессе и, связываясь с промоторами генов CYP19A1 и ER α , активирует экспрессию этих генов. Активная форма витамина D, 1,25(OH)₂D, вызывает отделение транскрипционного фактора WSTF от промоторов генов CYP19A1 и ER α , что снижает экспрессию этих генов [17].

Заметим, что витамин D не является единственным микронутриентом, который демонстрирует противоопухолевые свойства на молекулярном уровне. Противоопухолевые эффекты витамина D усиливаются другими микронутриентами. Например, бор:

- способствует физиологическому усвоению организмом и витамина D, и эстрогенов;
- усиливает всасывание магния, также проявляющего противоопухолевые свойства;
- снижает уровень воспалительных биомаркеров (таких, как С-реактивный белок и фактор некроза опухоли α);
- повышает уровень антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы;
- защищает от окислительного стресса, вызванного пестицидами, и от токсичности, вызываемой тяжелыми металлами (ртуть, кадмий, свинец и др.).

Все эти эффекты бора приводят к онкопревентивному и терапевтическому воздействию этого микроэлемента и помогают смягчить неблагоприятные эффекты эстрогенов и традиционных химиотерапевтических агентов. Противоопухолевые эффекты бора появляются при приеме в дозах более 3 мг/сут [18].

Рис. 3. Влияние 1,25(OH)₂D и диетарного потребления витамина D₃ на рост опухолей линии MMTV-Wnt1. Мыши получали стандартную диету, диету с дефицитом витамина D (Низк.-D) или диету с высоким содержанием витамина D (Выс.-D) в течение 12 нед. Параллельная экспериментальная группа состояла из мышей на стандартной диете, получавших инъекции 1,25(OH)₂D в течение последних 7 нед 12-недельного периода. На экспериментальной неделе 12 мышам были перевиты опухолевые клетки MMTV-Wnt1. Прием витамина D или лечение 1,25(OH)₂D продолжали в течение следующих 7 нед: а – анализ возникновения опухолей у мышей в различных экспериментальных группах; б – объемы опухолей в экспериментальных группах в конце исследования.

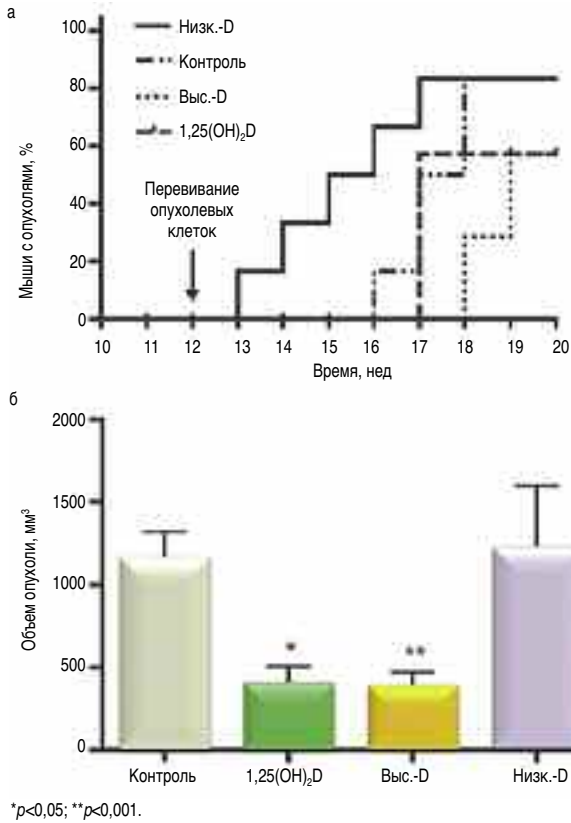
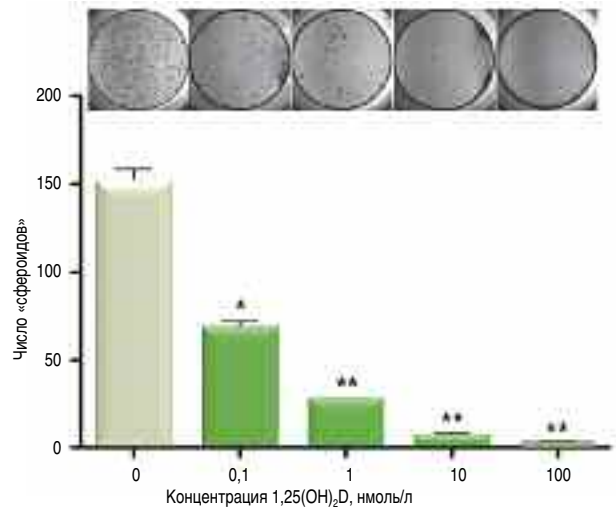


Рис. 4. 1,25(OH)₂D ингибирует пролиферацию и агрегацию в «сфероиды» клеток, инициирующих РМЖ.



Примечание. Приведены представительные изображения и количественные оценки, подтверждающие то, что обработка клеток 1,25(OH)₂D (0,1, 1, 10, 100 нмоль/л) дозозависимо снижала склонность опухолеобразующих клеток к образованию сфероидных колоний. **p*<0,01; ***p*<0,001 по сравнению с контролем.

Рис. 5. Экспрессия витамин D-регулируемого фактора транскрипции синдрома Уильямса (белок WSTF) в клетках РМЖ. Иммуногистохимическое окрашивание опухолей молочной железы со слабой (а), умеренной (б) и сильной (в) экспрессией WSTF. Ув. 400.

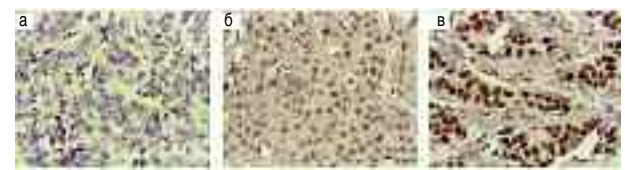
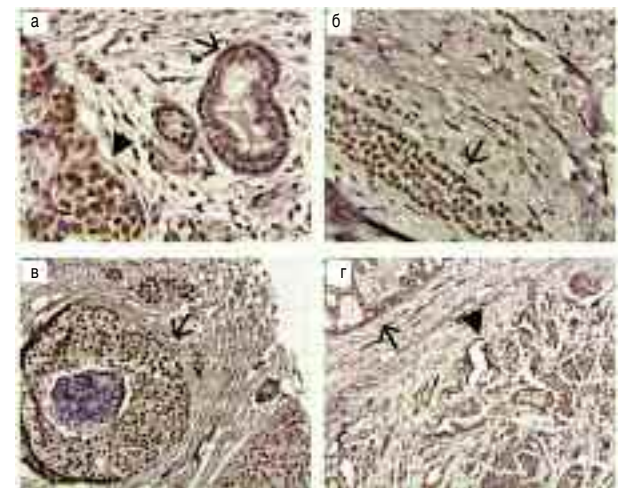


Рис. 6. Иммуногистохимическое окрашивание WSTF: а – в ядрах нормальных эпителиальных клеток молочной железы (->), инвазивных опухолевых клетках (▶), ув. 250; б – в дольковой карциноме (->), ув. 250; в – в протоковой карциноме (->), ув. 100; г – в протоковой карциноме (->) с инвазивными опухолевыми клетками (▶), ув. 100.



Анализ когорты женщин в постменопаузе (n=57 403, из них 2482 случаев РМЖ) показал, что риск РМЖ в постменопаузе снижается, когда пациентки регулярно и длительно принимают витамин D (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,69–0,97, *p*=0,02). Противоопухолевое действие витамина D было более выражено у пациенток, которые использовали гормональную терапию эстрогенами (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,60–0,90, *p*=0,02) [21].

Клинические исследования взаимосвязи недостаточности витамина D и риска эстрогензависимых опухолей: РМЖ

Дефицит витамина D ассоциирован с более тяжелым течением РМЖ у женщин в постменопаузе (n=192, 45–75 лет). В данной группе пациенток достаточные уровни витамина D (>30 нг/мл) были обнаружены у 65 (33,9%) пациенток, недостаточный уровень (20–30 нг/мл) – 92 (47,9%), а дефицит (<20 нг/мл) – 35 (18,2%). У обследованных женщин с недостаточными или с дефицитными уровнями 25(OH)D отмечена повышенная частота встречаемости опухолей с более тяжелой гистологической картиной (*p*<0,05). Недостаточность витамина D была также ассоциирована с метастазами в лимфатических узлах (отношение шансов – ОШ 1,58, 95% ДИ 1,02–2,92) и также с более высокими значениями балла по иммуногистохимической шкале Ki-67, которая оценивает скорость пролиферации опухоли (ОШ 2,62, 95% ДИ 1,40–4,98). Таким образом, сниженные уровни витамина D (<30 нг/мл) ассоциированы с наличием быстро пролиферирующих опухолей молочной железы с метастазированием [19].

Сниженные уровни 25(OH)D коррелируют с более агрессивным течением РМЖ. Анализ данных группы женщин в постменопаузе с ранним РМЖ (n=220) показал, что недостаточность витамина D была достоверно ассоциирована с опухолями III стадии (*p*=0,015), с узловой формой РМЖ (*p*=0,043) на фоне более высокого индекса массы тела – ИМТ (*p*=0,017). Недостаточность витамина D также была ассоциирована с повышенной экспрессией эстрогенового рецептора в опухолевой ткани (*p*=0,033) [20].

Рис. 7. Метаанализ самого высокого квартиля уровней 25(OH)D сыворотки по сравнению с самым низким квартилем. «Вес исследования» вычислялся как обратная дисперсия.

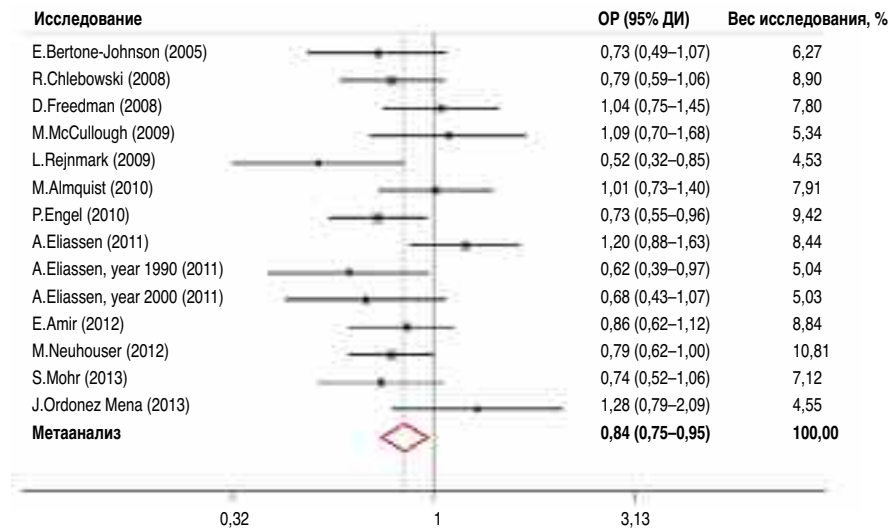


Рис. 8. Дозозависимый эффект воздействия потребления витамина D на риск РМЖ. Короткими штрихами отмечена линейная аппроксимация дозозависимого эффекта снижения риска.

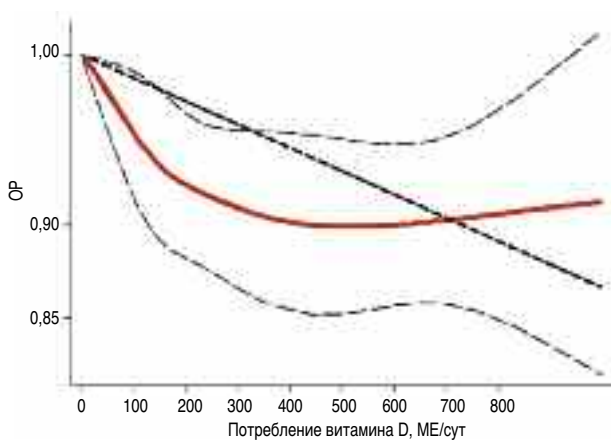
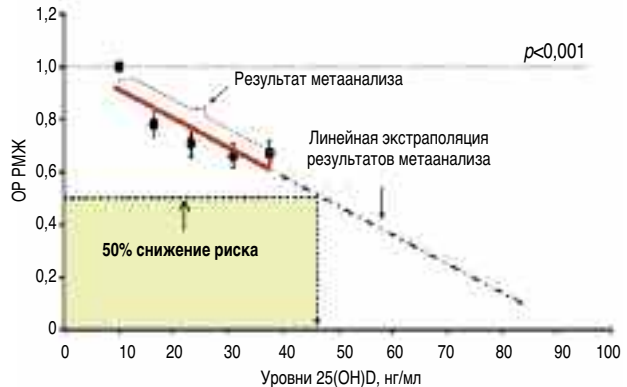


Рис. 9. Метаанализ концентраций 25(OH)D сыворотки и риска РМЖ. Риск РМЖ в зависимости от уровней 25(OH)D сыворотки, исследования 1966–2010 гг. ТОЛЬКО с участием популяций, проживающих выше 37-й параллели северной широты.



Примечание. Москва находится на 53-й параллели северной широты, Севастополь – 44-й, Сочи – 43-й.

Метаанализ проспективных исследований взаимосвязи уровней 25(OH)D в сыворотке крови и риска РМЖ (рис. 7) включил 14 исследований (9110 случаев РМЖ и 16 244 контрольных). Более высокие уровни 25(OH)D были достоверно ассоциированы со снижением риска РМЖ (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75–0,95) [22].

Метаанализ 9 исследований 5206 пациенток и 6450 контрольных случаев включил влияние моделирования доза-ответ у женщин в постменопаузе на риск РМЖ. Оказалось, что риск снижался на 12% при повышении уровней 25(OH)D в плазме на каждые 5 нг/мл (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79–0,97); см. рис. 7. Дальнейшего снижения риска не наблюдалось при уровнях 25(OH)D > 35 нг/мл [23]. Метаанализ эффектов витамина D показал, что в квартиле с самым высоким уровнем 25(OH)D отмечено достоверное снижение риска РМЖ на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,40–0,68, $p < 0,00001$) [24].

Метаанализ эффектов потребления витамина D включил данные 10 клинических исследований (n=14 450). Анализ дозозависимых эффектов позволил установить, что потребление витамина D не менее 400 МЕ/сут, кальция более 600 мг/сут и уровни 25(OH)D в сыворотке более 30 нг/мл соответствовали наименьшему риску заболевания (рис. 8) [25].

Метаанализ 11 исследований влияния уровней 25-гидроксивитамина D сыворотки на профилактику РМЖ показал, что уровни 25(OH)D в самом высоком квартиле соответствовали снижению риска патологии на 39% (ОР 0,61, 95%

ДИ 0,47–0,80). Уровни 25(OH)D ≥ 47 нг/мл соответствовали снижению риска РМЖ на 50% (рис. 9) [26].

Метаанализ эффектов высокого потребления витамина D (более 800 МЕ/сут) на профилактику РМЖ включил 11 исследований диетарного потребления витамина D, 7 исследований взаимосвязи уровней 25(OH)D и риска РМЖ. Самый высокий квартиль значений уровней 25(OH)D в крови был ассоциирован с 45% снижением риска РМЖ (ОР 0,55, 95% ДИ 0,38–0,80); рис. 10 [13].

Метаанализ 30 проспективных исследований заболеваемости (24 исследования, n=31 867) и смертности вследствие РМЖ (6 исследований, 870 смертей) показал, что уровни активной формы витамина 25(OH)D в самом высоком квартиле достоверно снижали смертность от РМЖ на 42% в среднем (ОР 0,58, 95% ДИ 0,40–0,85) и также снижали смертность от всех причин (ОР 0,61, 95% ДИ 0,48–0,79) [27].

Клинические исследования взаимосвязи недостаточности витамина D и риска эстрогензависимых опухолей: РТК

Результаты исследований показали, что у пациенток, находящихся на гормональной терапии эстрогенами, применение витамина D приводит к увеличению риска РТК. В то же время у пациенток, не употребляющих эстрогены, наоборот, наблюдается уменьшение риска РТК при регулярном приеме даже таких небольших доз витамина D₃, как 400 МЕ/сут (ОР 0,7, 95% ДИ 0,5–1,1) [28].

Рис. 10. Диетарное потребление витамина D и риск РМЖ (эффекты квантиля с самым высоким потреблением витамина D).

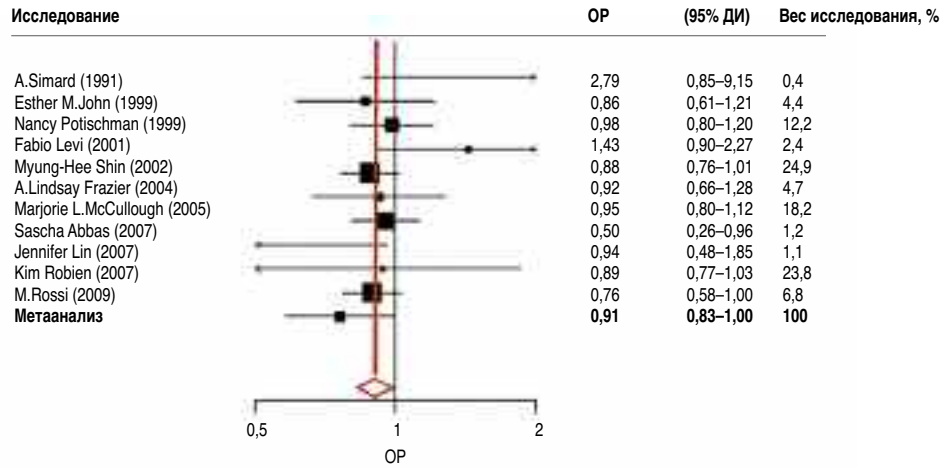


Рис. 11. Дозозависимый эффект снижения риска развития РТК в зависимости от уровня 25(OH)D в крови.

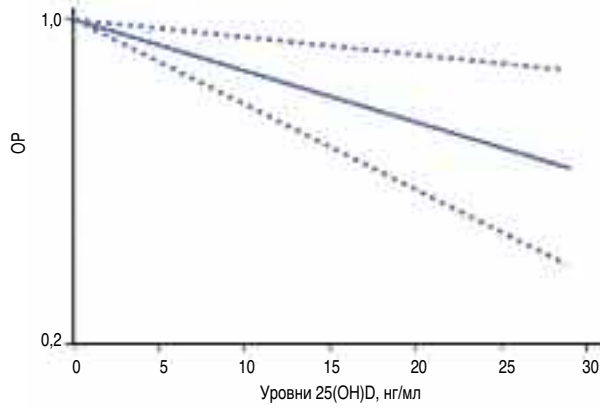


Рис. 13. Дозозависимый эффект уровней 25(OH)D на риск РТК.

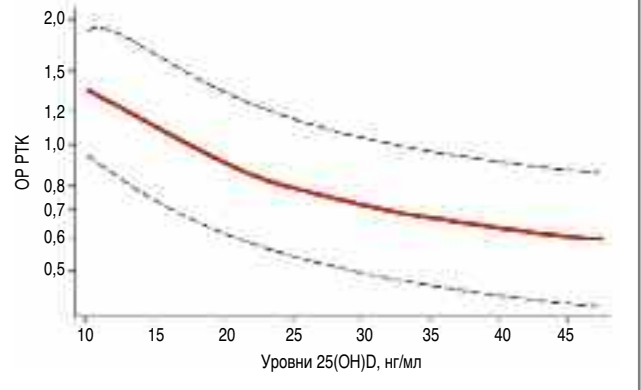
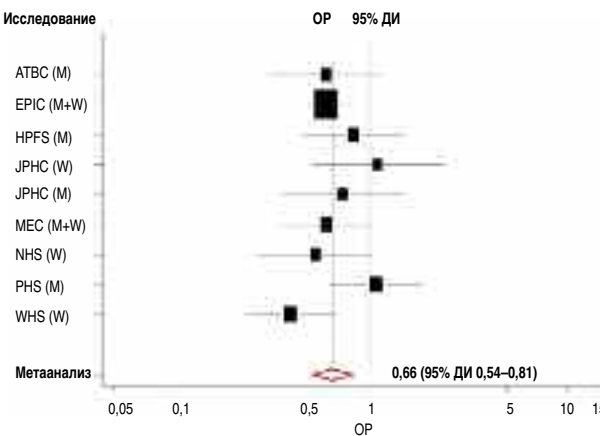


Рис. 12. ОР РТК в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови в самом высоком квантиле.



Метаанализ 28 наблюдательных исследований показал, что увеличение уровней 25(OH)D в крови на каждые 10 нмоль/л связано с 6% (95% ДИ 3–9%) снижением риска РТК [29]. Систематический анализ проспективных исследований взаимодействий между обеспеченностью витамином D и риском РТК включил суммарно 18 исследований и более 1 млн участников (рис. 11). Самый высокий квантиль потребления витамина D соответствовал снижению риска на 12% (OP 0,88, 95% ДИ 0,80–0,96), а самый высокий квар-

тиль уровней 25(OH)D в сыворотке крови – снижению риска на 33% (OP 0,67, 95% ДИ 0,54–0,80).

Метаанализ 8 проспективных исследований по уровням витамина D в крови и риска РТК включил 2690 пациенток с патологией и контрольную группу пациентов соответствующих возрастных групп. По сравнению с квантилем самых низких значений 25(OH)D уровни активной формы витамина в самом высоком квантиле соответствовали 34% снижению риска (OP 0,66, 95% ДИ 0,54–0,81) [30]; рис. 12.

Метаанализ взаимосвязей диетарного потребления витамина D₃, уровней 25(OH)D в сыворотке крови, полиморфизмов гена рецептора витамина D (ген VDR) и риска РТК позволил установить достоверное снижение риска на 5% при увеличении потребления витамина D₃ на каждые 100 МЕ/сут (OP 0,95, 95% ДИ 0,93–0,98, 10 исследований). Наибольшее снижение риска было отмечено при повышении дозы витамина D более 700 МЕ/сут. Более высокие уровни 25(OH)D в сыворотке (диапазон значений 10–50 нг/мл) также были достоверно ассоциированы со снижением риска: повышение уровней на каждые 2,5 нг/мл соответствовало снижению риска на 4% (OP 0,96, 95% ДИ 0,94–0,97, 6 исследований). Вариант ВВ полиморфизма BSM1 гена VDR также был ассоциирован со сниженным риском РТК (OP 0,57, 95% ДИ 0,36–0,89) [31]; рис. 13.

Одним из механизмов воздействия недостаточной обеспеченности витамином D является избыточная масса тела, возникающая при низких уровнях активной формы витамина в крови. Метаанализ, включивший данные по 13 различным онкологическим заболеваниям, показал, что низкие уровни 25(OH)D соответствуют, по меньшей мере, 20% случаев рака при высоком ИМТ. При высоком ИМТ низкие уровни 25(OH)D ассоциированы с 40% повышением риска РМЖ, 26% повышением риска РТК у мужчин и 75% повышением риска РТК у женщин. Увеличение уровней 25(OH)D в

сыворотке на каждые 10 нг/мл соответствует снижению риска развития рака ободочной и прямой кишки на 18%. В подгруппе пациентов с уровнями 25(OH)D>38 нг/мл риск заболевания снижался в 2 раза по сравнению с подгруппой пациентов с уровнями 25(OH)D<16 нг/мл [32].

Заключение

Эстрогенсодержащие препараты – одно из самых частых назначений в практике акушера-гинеколога и эндокринолога. Эти препараты используются в широком возрастном диапазоне, от 18 лет вплоть до 60–70 лет, и подразумевают достаточно длительные курсы лечения (месяцы, годы). Гормональная природа этих препаратов предполагает чрезвычайную осторожность в их использовании, направленную на минимизацию побочных эффектов. Аджьювантная терапия с использованием витамина D представляет важное направление для повышения безопасности применения эстрогенов.

В работе систематизированы молекулярные механизмы осуществления противоопухолевых эффектов витамина D, приведены данные доказательной медицины, указывающие на необходимость сочетанного применения препаратов эстрогенов и витамина D. В то время как прием эстрогенов (особенно per os) достоверно повышает риск системного воспаления, атеросклероза, тромбоемболий, тромбоза глубоких вен, инсулинорезистентности, желчнокаменной болезни, дотации витамина D, наоборот, способствуют снижению риска этих состояний [14].

Для проведения адьювантной терапии с целью профилактики опухолей женщинам необходимо принимать витамин D в дозах 500–1000 МЕ/сут в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее 3 лет); женщинам с повышенным ИМТ, инсулинорезистентностью или диабетом, желчнокаменной болезнью, стеатогепатозом – в дозах 2000–4000 МЕ/сут.

Удачным вариантом врачебного назначения витамина D для адьювантной терапии является использование лекарственного препарата Аквадетрим, представляющего собой мицеллированную форму витамина в водном растворе. Мицеллы, содержащие витамин D, обеспечивают усвоение витамина D даже при нарушенном желчеобразовании, у пациентов с болезнью Крона, муковисцидозом, заболеваниями тонкого кишечника, дисфункцией печени и др. Это делает перспективным совместное применение эстрогенов и препарата Аквадетрим для профилактики онкологических заболеваний в любом возрасте и при различном состоянии желудочно-кишечного тракта. Данный препарат характеризуется безупречной фармакологической историей применения у пациентов в разные возрастные периоды. Нами было показано, что Аквадетрим снижает рост перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюиса на 25–30% и значительно подавляет метастазирование на 35–40% [9].

Литература/References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Probl. репродукции*. 2013; 6: 86–96. / Gromova OA, Torsbin IYu, Limanova OA i dr. *Sravnitel'noe issledovanie dokazatel'noi bazy effektivnosti i bezopasnosti primeneniia peroral'noi i transdermal'noi form zamestitel'noi gormonal'noi terapii estrogenami u zhenshchin v razlichnye vozrastnye periody*. *Probl. reproduktcii*. 2013; 6: 86–96. [in Russian]
2. Лапочкина Н.П. Гормональный статус женщин с заболеваниями молочных желез. *Вестн. РНЦ рентгенодиагностики Минздрава России (электронная версия)*. 2006; 6. / Lapochkina NP. *Gormonal'nyi status zhenshchin s zabolevaniiami molochnykh zhelez*. *Vestn. RNTs rentgenoradiologii Minzdrava Rossii (elektronnaia versia)*. 2006; 6. [in Russian]
3. Wang K, Li F, Chen L et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 2017; 8 (46): 81109–24. DOI: 10.18632/oncotarget.20154

4. Heiss G, Wallace R, Anderson GL et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299 (9): 1036–45.
5. Ettinger B, Wang SM, Leslie RS et al. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. *Menopause* 2012; 19 (6): 610–5.
6. Громова ОА, Торшин ИЮ, Филимонова М.В. Роль витаминов в профилактике рака и эффективности противоопухолевой терапии: систематический анализ доказательных исследований. *Терапия*. 2018; 2: 65–74. / Gromova OA, Torsbin IYu, Filimonova MV. *Roľ vitaminov v profilaktike raka i effektivnosti protivopukholevoi terapii: sistematičeskii analiz dokazatel'nykh issledovanii*. *Terapiia*. 2018; 2: 65–74. [in Russian]
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Учайкин В.Ф., Лиманова ОА. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противомикробного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014; 4: 65–74. / Gromova OA, Torsbin IYu, Uchajkin VF, Limanova OA. *Roľ vitamina D v podderzhanii protivotuberkuleznogo, antivirusnogo i obščego protivomikrobnogo immuniteta*. *Infektsionnye bolezni*. 2014; 4: 65–74. [in Russian]
8. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е.И.Гусева, И.Н.Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Gromova OA, Torsbin IYu. *Vitamin D. Smena paradigmy*. Pod red. EI.Guseva, IN.Zakharovoi. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
9. Dou R, Ng K, Giovannucci EL et al. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr* 2016; 115 (9): 1643–60.
10. Громова ОА, Пронин АВ, Гришина Т.Р. и др. Противоопухолевые эффекты аквадетрима водного раствора мицелл с витамином D. *Фарматека*. 2015; 20: 63–8. / Gromova OA, Pronin AV, Grishina T.R. i dr. *Protivopukholevyje efekty akvadetrima vodnogo rastvora mitsell s vitaminom D*. *Farmateka*. 2015; 20: 63–8. [in Russian]
11. Radujkovic A, Schnitzler P, Ho AD et al. Low serum vitamin D levels are associated with shorter survival after first-line azacitidine treatment in patients with myelodysplastic syndrome and secondary oligoblastic acute myeloid leukemia. *Clin Nutr* 2017; 36 (2): 542–51.
12. Chung M, Lee J, Terasawa T et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155 (12): 827–38.
13. Ma Y, Zhang P, Wang F et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011; 29 (28): 3775–82.
14. Chen P, Hu P, Xie D et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121 (2): 469–77.
15. Gilad LA, Schwartz B. Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor. *J Mol Endocrinol* 2007; 38 (6): 603.
16. Jeong Y, Swami S, Krishnan AV et al. Inhibition of Mouse Breast Tumor-Initiating Cells by Calcitriol and Dietary Vitamin D. *Mol Cancer Ther* 2015; 14 (8): 1951–61.
17. Lundqvist J, Kirkegaard T, Laenkholm AV et al. Williams syndrome transcription factor (WSTF) acts as an activator of estrogen receptor signaling in breast cancer cells and the effect can be abrogated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017.
18. Pizzorno L. Nothing Boring About Boron. *Integr Med (Encinitas)* 2015; 14 (4): 35–48.
19. De Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC et al. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 174: 284–9.
20. Buono G, Giuliano M, De Angelis C et al. Pretreatment Serum Concentration of Vitamin D and Breast Cancer Characteristics: A Prospective Observational Mediterranean Study. *Clin Breast Cancer* 2017; 17 (7): 559–563.
21. Cadeau C, Fournier A, Mesrine S et al. Interaction between current vitamin D supplementation and menopausal hormone therapy use on breast cancer risk: evidence from the E3N cohort. *Am J Clin Nutr* 2015; 102 (4): 966–73.
22. Wang D, Velez de-la-Paz OI, Zhai JX, Liu DW. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumor Biol* 2013; 34 (6): 3509–17.
23. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-

- analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92 (3): 123–31.
24. Chen P, Li M, Gu X et al. Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies. *PLoS One* 2013; 8 (1): e49312.
25. Hong Z, Tian C, Zhang X. Dietary calcium intake, vitamin D levels, and breast cancer risk: a dose-response analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136 (1): 309–12.
26. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res* 2011; 31 (9): 2939–48.
27. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; 110 (11): 2772–84.
28. Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer* 2008; 122 (8): 1690–4.
29. Chung M, Lee J, Terasawa T et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155 (12): 827–38.
30. Lee JE, Li H, Chan AT et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (5): 735–43.
31. Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20 (5): 1003–16.
32. Lagunova Z, Porojnicu AC. Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? *Mol Nutr Food Res* 2010; 54 (8): 1127–33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ФИЦ ИУ, зав. лаб. фармакоинформатики, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакоинформатики ФГБУ ФИЦ ИУ. E-mail: tyu@gmail.com

Фролова Дарья Евгеньевна – ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: dascha-miss-lait@ya.ru

Лапочкина Нина Павловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: lapochkina_n@mai.ru

Громов Андрей Николаевич – инженер-исследователь ФГБУ ФИЦ ИУ. E-mail: agromov@forecsys.ru

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



Реклама

XXXI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
в диагностике и лечении
гинекологических заболеваний

5–8 июня 2018 года

Москва,
 ул. Академика Опарина, д. 4,
 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
 Минздрава России