

МРНТИ 76.29.49

**ВИТАМИН D3 В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Громова О.А.<sup>1,2</sup>, Торшин И.Ю.<sup>1,2</sup>, В.Н. Локшин<sup>3</sup>, Ш.К. Карибаева<sup>3</sup>, Д.Р. Кайдарова<sup>4</sup>, О.В. Шатковская<sup>4</sup>

1 – Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Институт Фармакоинформатики, Москва

2 – Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Москва

3 – Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA» Казахстан, Алматы

4- Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (КазНИИОиР). Казахстан, Алматы

**АННОТАЦИЯ**

Помимо «костных» эффектов, витамин D3 влияет на пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, а также модулирует активность иммунной системы и регулирует массу тела. Поэтому, недостаточность витамина D3 способствует повышению риска опухолевых заболеваний. И наоборот, дотации витамина D3 способствуют апоптозу опухолевых клеток, снижению риска формирования опухолей молочных желёз и улучшению прогноза у пациенток с уже сформированными опухолями.

**Ключевые слова:** витамин D, рак молочной железы, дозозависимость, Детрифурс®/Детримакс®

**ВВЕДЕНИЕ**

Минералы и витамины поступают с пищей и необходимы для поддержания нормального гомеостаза организма человека. В частности, витамин D3 также вызывает смерть раковых клеток, что связано с иммуномодулирующей активностью рецептора витамина D [1,2]. Противоопухолевый эффект витамина D3 основан на прямом влиянии витамина D3 на транскрипцию более 3000 генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток [3]. Апоптоз (программируемая клеточная смерть) важен для элиминации опухолевых клеток.

Взаимосвязь между приёмом витамина D3 и уменьшением риска онкологических заболеваний многоступенчатая и включает ряд дополнительных факторов которые могут повлиять на терапевтическую эффективность препаратов на основе витамина D. Системно-биологический анализ противоопухолевых эффектов витамина D3 показал, что витамин D3 может приводить к изменениям в экспрессии более 700 генов, активность которых чрезвычайно важна для онкопротекции [4]. Данные гены можно условно подразделить на три большие группы: деление и пролиферация клеток, регулирование апоптоза, активация лимфоцитов. На основе систематического анализа мы сформулировали качественную модель взаимосвязь между риском онкологических заболеваний и витамином D (Рис. 1), которая учитывает известные противоопухолевые эффекты витамина D3 (уменьшение риска возникновения заболевания, уменьшение интенсивности заболевания, уменьшение онкологической смертности).

Таким образом, противоопухолевые эффекты витамина D3 обусловлены иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью активированного рецептора витамина D. Рецептор витамина D3 (VDR) экспрессируется во многих клетках иммунной системы: моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, и В-лимфоцитах.

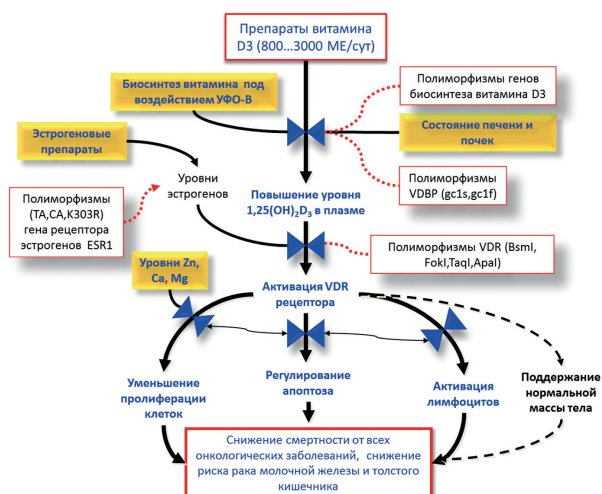


Рисунок 1 – Противоопухолевый эффект витамина D. ESR1, эстрогеновый рецептор; VDBP, витамин D-связывающий транспортный белок; VDR, витамин D-рецептор. Символ «▶◀» отображает зависимость эффекта от дополнительных условий.

Активация транскрипции посредством VDR в этих и других типах клеток имеет анти-пролиферативный, про-дифференцирующий и иммуномодулирующий эффекты [5-7]. VDR индуцирует регулирующие Т-клетки, а также воздействует на секрецию противовоспалительных и антипролиферативных цитокинов [8, 9].

Степень активации вышеупомянутых процессов рецептором витамина D3 зависит от ряда дополнительных факторов – такие, как уровни эстрогенов [10, 11] и приём эстроген-содержащих препаратов. Например, зависимость между увеличением уровней 25(OH)D плазмы с уменьшением риска рака груди была намного более ярко выражена ( $P < 0.0001$ ) у пациенток, никогда не проходивших курс гормональной терапии [12]. У пациенток, не употреблявших эстрогены, наблюдается уменьшение риска

колоректального рака даже при таких небольших дозах витамина D3 как 400 МЕ/сут (ОР 0.7, 95% ДИ 0.5-1.1) [13].

Эстроген-зависимые опухолевые заболевания у женщин (прежде всего, рак молочной железы) характеризуются рядом особенностей, имеющих непосредственное отношение к биологическим ролям витамина D. Например, постановка диагноза опухолей молочной железы в летне-осенний период (когда уровни витамина D3 в крови достоверно выше) ассоциирована со сниженной смертностью пациенток (n=991). Так, у пациенток, диагностированных летом и осенью, риск смертности в течение трех лет снизился на 40% по сравнению с другими периодами года (ОШ 0,53, 95% ДИ: 0,31-0,91) [14].

Также важно отметить, что анализ коморбидности рака и других заболеваний, ассоциированных с повышенным воспалением (атеросклероз, ожирение, ишемическая болезнь сердца, остеоартрит, неспецифический язвенный колит и др.) указывает на тесную связь с недостаточностью витамина D у этих пациентов. Опухолевые заболевания коморбидны таким патологиям, как гипертония (64,3%), гиперлипидемия (56,1%), остеоартрит (34,3%), гипотиреоз (21,8%), сахарный диабет 3-го типа (21,8%) и ишемическая болезнь сердца (21,8%) [15]. Эти же заболевания коморбидны и диагнозу Недостаточность витамина D (код по МКБ-10 E-55) [4].

### Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи уровней витамина D3 и риска опухолей молочных желёз

Мета-анализ проспективных исследований взаимосвязи уровней 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке крови и риска рака молочной железы (Рис. 2) включил 14 исследований (9110 случаев рака молочной железы и 16244 контрольных). Более высокие уровни 25(ОН)D были достоверно ассоциированы со снижением риска рака молочной железы (ОР=0.85, 95% ДИ 0.75-0.95) [16].

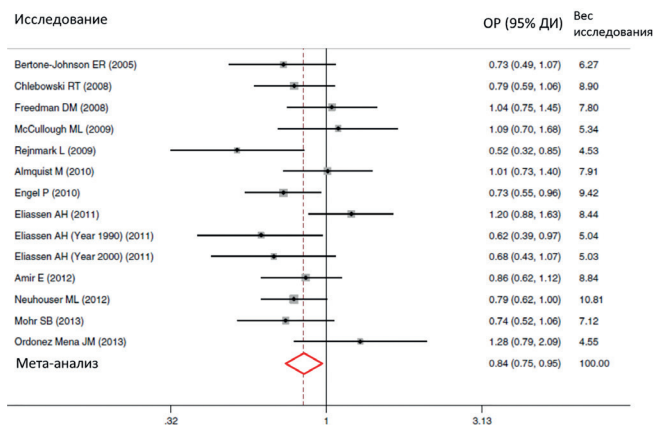


Рисунок 2 - Мета-анализ самого высокого квартиля уровней 25(ОН)D сыворотки по сравнению с самым низким квартилем. «Вес исследования» вычислялся как обратная дисперсия [16].

Мета-анализ 9 исследований включил 5206 пациенток и 6450 контрольных случаев включил влияние моделирования доза-ответ у женщин в постменопаузе на риск рака молочной железы. Оказалось, что риск снижался на 12% при повышении уровней 25(ОН)D в плазме на каждые 5 нг/мл

(ОР 0.88, 95% ДИ 0.79-0.97) (Рис. 4). Дальнейшего снижения риска не наблюдалось при уровнях 25(ОН)D более 35 нг/мл [17]. Мета-анализ эффектов витамина D3 показал, что в квартиле с самым высоким уровнем 25(ОН)D отмечено достоверное снижение риска рака молочной железы на 48% (ОР 0.52, 95% ДИ 0.40-0.68, P<0.00001) [18].

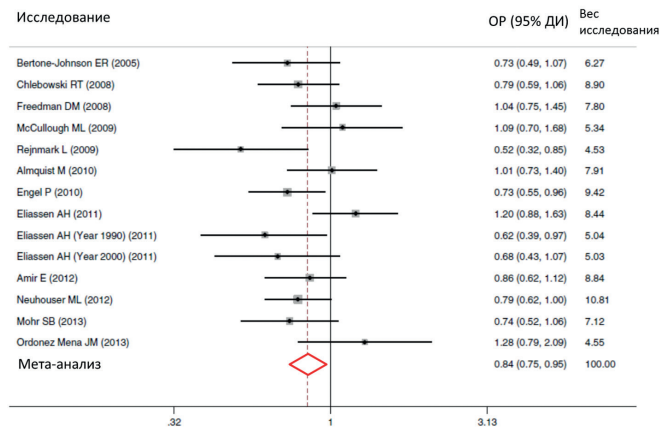


Рисунок 3 - Мета-анализ квартиля самых высоких уровней 25(ОН)D в крови и риска рака молочной железы [18].

Мета-анализ 11 исследований влияния уровней 25-гидроксивитамина D3 сыворотки на профилактику рака молочной железы показал, что уровни 25(ОН)D в самом высоком квартиле соответствовали снижению риска патологии на 39% (ОР 0.61, 95% ДИ 0.47...0.80). Уровни 25(ОН)D в 47 нг/мл и более соответствовали снижению риска рака молочной железы на 50% (Рис. 6) [19].

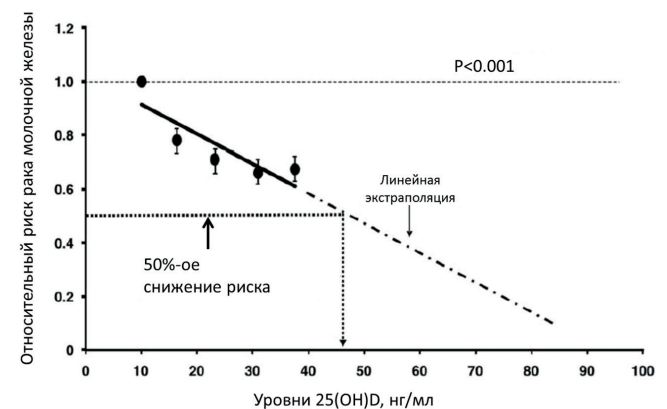


Рисунок 4 – Мета-анализ концентраций 25(ОН)D сыворотки и риска рака молочной железы. Риск рака молочной железы в зависимости от уровней 25-гидроксивитамина D3 сыворотки, исследования 1966-2010, только с участием популяций, проживающих выше 37-ой параллели северной широты (Примечание: Москва находится на 53-ей параллели с.ш., Севастополь – 44-ой, Сочи – 43-ей, Астана – на 51-ой, Актау – на 50-ой, Усть-Каменогорск – на 49-ой, Алматы – на 43-ей.) [19].

Мета-анализ 30 проспективных исследований заболеваемости (24 исследования, n=31867) и смертности (6 исследований; 870 смертей) вследствие рака молочной железы показал, что уровни активной формы витамина 25(ОН)D в самом высоком квартиле достоверно снижали смертность от рака молочной железы на 42%, в среднем

(ОР 0.58, 95% ДИ 0.40-0.85) и, также, снижали смертность от всех причин на 39% (ОР 0.61, 95% ДИ 0.48-0.79) (Рис. 5) [20].

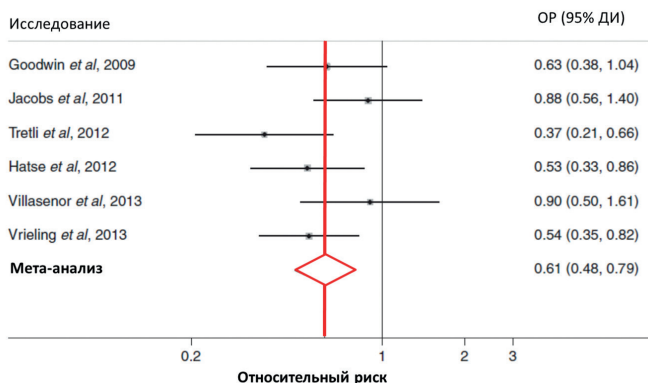


Рисунок 5 – Мета-анализ смертности по отношению к уровням 25(ОН)D среди больных раком молочной железы [20].

Дозозависимый мета-анализ 6 когортных исследований (n=5984) подтвердил существование значимой корреляции между повышением уровней 25(ОН)D и снижением смертности пациенток с опухолями молочной железы. При сравнении пациентов в самом низком квартиле уровней 25(ОН)D с самым высоким, риск снижался на 33% (ОШ 0,67 95% ДИ 0,56-0,79, P<0.001). При увеличении уровней 25-ОН-D на 4, 8, 10 нг/мл риск смертности от рака молочной железы снижался на 6%, 12 % и 14%, соответственно [21].

Сниженные уровни 25(ОН)D ассоциированы с повышенным риском и другой разновидности эстроген-зависимых опухолевых заболеваний: *риском рака толстого кишечника*. Мета-анализ 28 наблюдательных исследований показал, что увеличение уровней 25(ОН)D в крови на каждые 10 нмоль/л связано с 6% (95% ДИ 3%-9%) снижением риска рака толстого кишечника [22]. Мета-анализ индивидуальных данных пациентов из 17 когорт (5706 участников с колоректальным раком и 7107 контролей) показал, что на каждые 10 нг/мл прироста уровней 25(ОН)D риск опухолей у женщин был на 19% ниже (ОР=0,81, 95% ДИ 0,75...0,87, P=0.008) [23].

### Недостаточность витамина D3 и риск неблагоприятного прогноза при наличии рака молочных желёз

Витамин D3 усиливает апоптоз опухолевых клеток молочной железы (линия MCF-7), который инициируется омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Совместное противоопухолевое действие омега-3 ПНЖК и витамина D3 связано со снижением уровней Vcl-2, PARP, увеличением активности каспаз и модуляцией сигнального пути Raf-MAPK [24]. Поэтому, дотации витамина D3 пациентам с опухолями может существенно улучшать прогноз состояния пациенток.

Действительно, недостаточность витамина D3 ассоциирована с плохими прогностическими признаками рака молочной железы у женщин в постменопаузе (n=192). После поправок на возраст, время после менопаузы и ИМТ, сниженные уровни 25(ОН)D были достоверно ассоциированы с высоким Ki-67 (ОШ 2,50, ДИ 95% 1,35-4,63)

и наличием увеличенного подмышечного лимфатического узла (ОШ 1,59, CI 95% 1,03-2,33) [25].

Низкие уровни 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке ассоциированы с агрессивными вариантами рака молочной железы и ухудшенным прогнозом. Средние уровни 25ОНD были значительно ниже по сравнению с контрольной группой (22,33±8,19 нг/мл, контроль - 37,41±12,9 нг/мл, p=0.0001). У пациентов с хорошим прогнозом по ноттингемскому индексу уровни 25ОНD были достоверно выше [26].

### Рандомизированные исследования и мета-анализы потребления витамина D3 и риска опухолей молочных желёз

Приведенные выше данные показывают, что недостаток витамина D увеличивает риск развития опухолевых заболеваний у женщин. Следовательно, дотации витамина D являются весьма экономичным и безопасным способом снижения заболеваемости раком и улучшения прогноза и исходов опухолевых заболеваний [27].

Мета-анализ эффектов высокого потребления витамина D3 (более 800 МЕ/сут) на профилактику рака молочной железы включил 11 исследований по диетарному потреблению витамина, 7 исследований по уровням 25(ОН)D и риску рака молочной железы. Самый высокий квартиль значений уровней 25(ОН)D в крови был ассоциирован с 45% (ОР 0.55, 95% ДИ 0.38-0.80) снижением риска рака молочной железы (Рис. 6) [43].

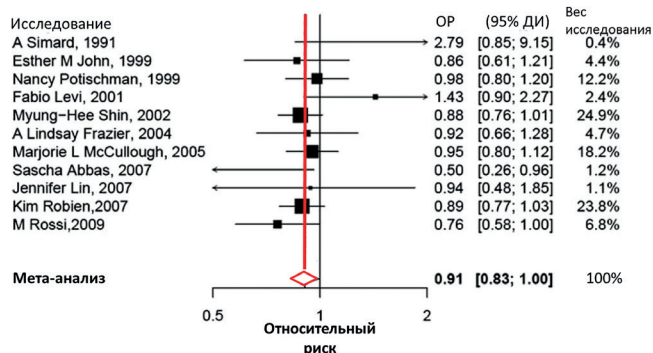


Рисунок 6 – Диетарное потребление витамина D3 и риск рака молочной железы (эффекты квартиля с самым высоким потреблением витамина D).

Мета-анализ эффектов долгосрочного приема витамина D3 (3 года и более) на смертность включил данные 42 рандомизированных исследований. Терапия витамином D достоверно снижала смертность от опухолевых заболеваний, в среднем, на 6% (ОР 0.94, 95% ДИ 0.90-0.98). Короткие периоды приема витамина D3 (менее 3-х лет непрерывного приема) не имели достоверных ассоциаций со снижением смертности (ОР 1.04, 95% ДИ 0.97-1.12, P=0.1) [29].

Также отметим, что уровни 25(ОН)D снижаются при химиотерапии (исходный уровень: 20,1±9,3 нг/мл, 6 недель: 16,4±8,3, p=0.05) с ещё более быстрым снижением зимой и осенью (p=0.03) [30]. Поэтому, дотации витамина D просто жизненно необходимы для пациенток, проходящих химиотерапию.

Дотации умеренных физиологических доз витамина D (800...2000 МЕ) необходимы и женщинам, получающим



эстроген-содержащие препараты, с целью проведения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), контрацепции, регуляции менструального цикла. Как показали результаты фундаментальных исследований и сверх-больших доказательных исследований (более 1 млн. участников в каждом), эстрогены, особенно при приеме *per os*, обладают выраженной пролиферативной активностью [31]. В зоне риска гиперпролиферации находятся ткани, в которых плотность рецепторов к эстрогенам повышена (молочные железы, яичники, матка, толстый кишечник). 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, мета-анализ 35 клинических исследований (n=3898376, в т. ч. 87845 случаев рака молочной железы) показал, что приём эстроген-прогестинных препаратов соответствует повышению риска рака молочной железы на 76% (ОР 1.76, 95% ДИ 1.56...1.96), причём с каждым последующим годом приёма эстрогенов риск повышается на 8% (ОР 1.08, 95% ДИ 1.08-1.08). Даже наличие приёма эстрогенов в анамнезе, без приёма эстрогенов в настоящее время, соответствовало повышению риска рака молочной железы на 14% (ОР 1.14, 95% ДИ 1.05...1.22) [32].

Крупномасштабные исследования серии WHI («Инициатива: женское здоровье», США) указали на серьезные осложнения пероральной терапии эстрогенами (см., например, [33]) ещё в начале 2000-х. Публикации результаты исследований серии WHI привели к резкому снижению использования пероральной МГТ в США и в ряде других западных стран. В контексте результатов исследования WHI и результатов 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 пациенток. Эстроген-содержащие средства и повышают риск не только опухолевых заболеваний, но, также, системного воспаления, атеросклероза, тромбозов, тромбоза глубоких вен, инсулинрезистентности, желчекаменной болезни. Поэтому, в тех же США уже к концу 2002 г. общее число назначений эстрогеновой МГТ *per os* снизилось примерно на 30% по сравнению с весной 2002 года. Эта тенденция сохранилась и в течение следующих 7 лет. Так, к 2009 году общее число назначений МГТ снизилось более чем на 70% по сравнению с 2002 годом [34].

Важно подчеркнуть, что опубликованные результаты рандомизированных исследований витамина D у пациентов с опухолями указывают на поразительно низкую комплаентность. Например, в исследовании эффектов ежедневного приёма витамина D комплаентность пациентов не превышала 70% (!) [35]. Иначе говоря, почти треть пациентов с опухолями не считает нужным принимать вита-

мин D даже при подписании информированного согласия на проведение рандомизированного исследования. Таким образом, помимо собственно дотаций витамина D, требуется вдумчивая психологическая работа врача с пациентами. Такая работа позволит лечащему врачу преодолеть ложную и деструктивную установку, внушаемую западными (и, к сожалению, некоторыми российскими СМИ) о том, что «витамины бесполезны, особенно если рак».

Вариантом врачебного назначения для проведения адьювантной терапии опухолевых заболеваний витамином D является использование фармакологического препарата «Детрифорт®/Детримакс®» по 1000 МЕ/сут. Женщинам с отягощенным онкоанамнезом важно в профилактических целях принимать витамин D в дозах не менее 1000-2000 МЕ/сут (1-2 капс./таб. Детрифорт® 1000/Детримакс® 1000) в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее года). Такой прием обеспечит норму концентрации 25(OH)D в крови 30 - 100 нг/мл, т.е. позволит вылечить авитаминоз (25(OH)D в крови менее 10 нг/мл), гиповитаминоз (25(OH)D в крови менее 20 нг/мл) и недостаточность потребления витамина D (25(OH)D в крови менее 30 нг/мл). Напомним, что женщинам, страдающим глюкозотолерантностью, ожирением, инсулинрезистентностью (состояниями повышающими риск опухолей и в том числе рака молочной железы) - витамин D следует принимать в более высокой дозе 2000-4000 МЕ/сут, при необходимости под контролем анализа 25(OH)D в крови до 7000 МЕ/сут. в течение 3-4 недель, с последующим приемом безопасной дозы 2000-4000 МЕ/сут [36]. Комитетом по контролю медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан рекомендованным лекарственным препаратом для коррекции недостаточности витамина D является препарат Детрифорт®/Детримакс®, 1 капсула/таблетка которого содержит 1000 МЕ хелекальциферола, что эквивалентно 25 мкг колекальциферола. Препарат следует принимать внутрь, во время еды. Длительность курса определяет врач, по клиническим и лабораторным критериям (определение метаболита 25(OH)D в крови проводится через 3 мес от начала лечения).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформировавшаяся в начале 20-го века точка зрения на витамин D3 как исключительно «витамин для лечения рахита в раннем возрасте» или для лечения остеопороза у пожилых кардинально устарела. И фундаментальные, и клинко-эпидемиологические данные свидетельствуют о необходимости срочной просветительской работы среди населения о важной роли витамина D3 в профилактике и лечении онкологических заболеваний, в т.ч. рака молочной железы. С этой целью, витамин D3 следует принимать в дозах 400-800 МЕ/сут в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее трех лет); особенно важен регулярный прием витамина D3 (800-1000 МЕ/сут) в период с октября по май. Мета-анализ 3965 клинических исследований витамина D3 является то, что дозировки витамина D в 2000-4000 МЕ/сут соответствуют пиковым значениям индекса результативности, вне зависимости от диагноза [36].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saez ME, Ramirez-Lorca R, Moron FJ, Ruiz A. The therapeutic potential of the calpain family: new aspects. *Drug Discov Today*. 2006;11(19-20):917-23.
2. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol*. 1980;9(3):227-231.
3. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):139-149.
4. Громова О.А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 568 с. : ил. ; 25 см. — Библиогр. в конце гл. — 3000 (1-й з-д 500) экз. — ISBN 978-5-9704-4058-2.
5. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer*. 2000;82(9):1593-1599.
6. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series, ISBN 1-60692-217-0.
7. Nagpal, S, Songqing N, and Radhakrishnan, R (2005) Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands Full Text *Endocrine Reviews* 26 (5): 662-687.
8. Yee YK, Chintalacharuvu SR, Lu J, Nagpal S. Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer. *Mini Rev Med Chem*. 2005;5(8):761-778.
9. Martin S. New agents in clinical oncology. //IDrugs. — 2007 Feb;10(2): — 99-101
10. Gilad LA, Bresler T. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells. *J Endocrinol*. 2005;185(3):577-592.
11. 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.
12. Abbas S, Linseisen J, Slinger T. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer--results of a large case-control study. *Carcinogenesis*. 2008;29(1):93-9.
13. 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):1690-1694.
14. Kuzmickiene I, Atkocius V, Aleknavicius E, Ostapenko V. Impact of season of diagnosis on mortality among breast cancer survivors. *J Cancer Res Ther*. 2018 Dec;14(Supplement):S1091-S1097. doi: 10.4103/0973-1482.191064. PMID: 30539851
15. Roy S, Vallepu S, Barrios C, Hunter K. Comparison of Comorbid Conditions Between Cancer Survivors and Age-Matched Patients Without Cancer. *J Clin Med Res*. 2018 Dec;10(12):911-919. doi: 10.14740/jocmr3617w. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30425764
16. 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. *Tumour Biol*. 2013;34(6):3509-17 doi.
17. 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.
18. Chen P, Li M, Gu X, Liu Y, Li X, Li C, Wang Y. 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.
19. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CJ, Macera CA, Parsons JK, Wingard DL, Garland CF. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res*. 2011;31(9):2939-2948.
20. 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.
21. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integr Cancer Ther*. 2018 Jun;17(2):217-225. doi: 10.1177/1534735417712007. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28589744
22. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. 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.
23. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, Eliassen AH, Zeleniuch-Jacquotte A, Agnoli C, Albanes D, Barnett MJ, Buring JE, Campbell PT, Clendenen TV, Freedman ND, Gapstur SM, Giovannucci EL, Goodman GG, Haiman CA, Ho GYF, Horst RL, Hou T, Huang WY, Jenab M, Jones ME, Joshi CE, Krogh V, Lee IM, Lee JE, Mannisto S, Le Marchand L, Mondul AM, Neuhauser ML, Platz EA, Purdue MP, Riboli E, Robsahm TE, Rohan TE, Sasazuki S, Schoemaker MJ, Sieri S, Stampfer MJ, Swerdlow AJ, Thomson CA, Tretli S, Tugane S, Ursin G, Visvanathan K, White KK, Wu K, Yaun SS, Zhang X, Willett WC, Gail MH, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jun 14. pii: 5035027. doi: 10.1093/jnci/djy087. PMID: 29912394
24. Yang J, Zhu S, Lin G, Song C, He Z. Vitamin D enhances omega-3 polyunsaturated fatty acids-induced apoptosis in breast cancer cells. *Cell Biol Int*. 2017 Aug;41(8):890-897. doi: 10.1002/cbin.10806. PMID: 28627723

25. de Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC, Machado M, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Nov;174:284-289. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.009. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29031688
26. Karthikayan A, Sureshkumar S, Kadambari D, Vijayakumar C. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Aug;62(4):452-459. doi: 10.20945/2359-3997000000062. PMID: 30304110
27. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014 May;14(5):342-57. doi: 10.1038/nrc3691. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24705652
28. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):469-77.
29. Zheng Y, Zhu J, Zhou M, Cui L, Yao W, Liu Y. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS One.* 2013;8(12):e8210.
30. Isenring EA, Teleni L, Woodman RJ, Kimlin MG, Walpole E, Karapetis CS, Shawgi S, Kichenadasse G, Marshall S, Koczwara B. Serum vitamin D decreases during chemotherapy: an Australian prospective cohort study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(5):962-967. doi: 10.6133/apjcn.042018.01. PMID: 30272842
31. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Громов А.Н., Керимкулова Н.В. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Проблемы репродукции*, 2013.-N 6.- С.86-96.
32. Wang K, Li F, Chen L, Lai YM, Zhang X, Li HY. 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 Aug 11;8(46):81109-81124. doi: 10.18632/oncotarget.20154.
33. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008;299(9):1036-1045.
34. Ettinger B, Wang SM, Leslie RS, Patel BV, Boulware MJ, Mann ME, McBride M. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. *Menopause.* 2012;19(6):610-5.
35. Jacot W, Firmin N, Roca L, Topart D, Gallet S, Durigova A, Mirr S, Abach L, Poudroux S, D'Hondt V, Bleuse JP, Lamy PJ, Romieu G. Impact of a tailored oral vitamin D supplementation regimen on serum 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer patients: a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1235-41. doi: 10.1093/annonc/mdw145. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27029707
36. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Тетруашвили Н.К. Об эффективных и безопасных дозировках витамина D3: «мега-анализ» клинически результативных исследований как основа доказательности. *Акушерство и гинекология*, 2019, №3.

## SUMMARY

## VITAMIN D3 IN BREAST TUMOR PREVENTION AND THERAPY

Gromova O.A.<sup>1,2</sup>, Torshin I.YU.<sup>1,2</sup>, Lokshin V.N.<sup>3</sup>, Karibaeva Sh.K.<sup>3</sup>, Kaydarova D.R.<sup>4</sup>, Shatkovskaya O.V.<sup>4</sup>

1 - Federal State Institution "Federal Research Center «Computer Sciences and Management» of the Russian Academy of Sciences «, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow  
 2 - Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University, Moscow  
 3 - International Clinical Center for Reproduction "PERSONA" Kazakhstan, Almaty  
 4- Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (KazRIO&R). Kazakhstan, Almaty

In addition to the «bone» effects of vitamin D3, it affects cell proliferation, differentiation and apoptosis, as well as modulates the immune system activity and regulates body weight. Therefore, vitamin D3 deficiency increases risk of tumors. Conversely, vitamin D3 donations contribute to the apoptosis of tumor cells, decrease of the breast tumor formation risk, and prognosis improvement in patients with preformed tumors.

**Key words:** *Vitamin D, Breast Cancer, Dose Dependence, Detrifors® / Detrimax®*

## ТҮЙІНДЕМЕ

## D3 ВИТАМИНИ СҮТ БЕЗІНІҢ ІСІГІНІҢ ТЕРАПИЯСЫН ЖӘНЕ ПРОФИЛАКТИКАСЫНДА

Громова О.А.<sup>1,2</sup>, Торшин И.Ю.<sup>1,2</sup>, В.Н. Локшин<sup>3</sup>, Ш.К. Карibaева<sup>3</sup>, Д.Р. Кайдарова<sup>4</sup>, О.В. Шатковская<sup>4</sup>

1 – «Ресей ғылым академиясының «Информатика және басқару» Федералды зерттеу орталығы» Мемлекеттік Федералды мекемесі, Фармакоинформатика Институты, Мәскеу  
 2 –Көлемді мәліметтерді талдау және сақтау орталығы, ММУ, Мәскеу  
 3 – «PERSONA» Репродуктологияның Халықаралық клиникалық орталығы Қазақстан, Алматы  
 4- Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (ҚазОРФЗИ). Қазақстан, Алматы

«Сүйек» әсерінен басқа, D3 дәрумені жасушалардың пролиферациясы, дифференциациясы мен апоптозына әсер етеді, сонымен қатар иммундық жүйенің белсенді жұмысын қалыпқа келтіреді және дене салмағын реттейді. Сондықтан D3 витаминінің жетіспеушілігі ісік ауруларының қаупін арттырады. Керісінше, D3 дәруменінің демеуі ісік жасушаларының апоптозына, сүт бездерінің ісіктерінің пайда болу қаупінің төмендеуіне және қалыптасқан ісіктері бар пациенттерде болжамның жақсаруына ықпал етеді.

**Түйін сөздер:** *витамин D витамині, сүт безінің қатерлі ісігі, дозаға тәуелділік, Детрифорс®/Детримакс®*

**Сведения об авторах:**

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, Телефон: +7(916) 108-09-03 e-mail: unesco.gromova@gmail.com, pharmacoinformatics.ru; http://bigdata-mining.ru

РИНЦ SPIN-код: 6317-9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946-2017

Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., с.н.с. Институт Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, Телефон: (499) 135-2489 Scopus Author ID: 7003300274, РИНЦ SPIN-код: 1375-1114, AuthorID: 54104, ORCID iD 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018