

Влияние витамина D на риски развития рака грудной железы (Обзор литературы)

А.А. Самусева¹, О.В. Пономарева^{1,2}, В.В. Зайчук³

¹Национальная медицинская академия последиипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевский городской клинический онкологический центр

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов и принимает участие в поддержании гомеостаза кальция и фосфора. В последнее время все больше исследований направлено на изучение влияния витамина D на риски развития и течение различных заболеваний, таких, как сахарный диабет, рак грудной железы, рак толстой кишки, сердечно-сосудистые болезни и т. д. Существует ряд механизмов, с помощью которых витамин D способен влиять на течение рака. К таким механизмам относятся: индукция апоптоза, стимуляция дифференцировки клеток, противовоспалительные и антипролиферативные эффекты и ингибирование ангиогенеза, инвазия и метастазирование.

Говоря отдельно о раке грудной железы, следует отметить, что наличие рецепторов витамина D в ткани грудной железы было описано еще в начале 1980-х годов. На сегодня связь между статусом витамина D и риском развития рака грудной железы остается все еще неоднозначной. Отмечается, что дефицит витамина D часто встречается у пациентов с раком грудной железы, и некоторые данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D повышает риск развития или прогрессирования заболевания. Рак грудной железы является гетерогенным заболеванием. Несмотря на то что у ряда молекулярных подтипов рака грудной железы есть изученные мишени для терапии, для наиболее агрессивных опухолей молекулярные мишени еще не определены. В связи с этим приоритетное направление имеют исследования, направленные на изучение предикторов рака грудной железы и потенциальных мишеней для терапии. Среди множества факторов, влияющих на риски развития рака грудной железы, меньше чем на половину из них возможно повлиять. Это делает их более ценными для практической медицины, однако требует более детального изучения.

В статье представлен обзор публикаций, посвященных исследованию влияния витамина D на риски развития и течения рака грудной железы.

Ключевые слова: рак грудной железы, витамин D, эргокальциферол, холекальциферол.

Role of vitamin D on risks of breast cancer (Review)

A.A. Samusieva, O.V. Ponomarova, V.V. Zaichuk

Vitamin D is vitamin from the group of fat-soluble vitamins and is involved in maintaining calcium and phosphorus homeostasis. Recently, more and more studies are about the effect of vitamin D on the various diseases, such as diabetes, breast cancer, colon cancer, cardiovascular diseases, etc. There are a number of mechanisms by which vitamin D can influence the cancer. Such mechanisms include: induction of apoptosis, stimulation of cell differentiation, antiinflammatory and antiproliferative effects and inhibition of angiogenesis, invasion and metastasis.

Speaking separately about breast cancer, it should be noted that the presence of vitamin D receptors in breast tissue was described in the early 1980s. Currently, the relationship between vitamin D status and the risk of developing breast cancer is still mixed. Vitamin D deficiency is common in patients with breast cancer, and some evidence suggests that low levels of vitamin D increase the risk of developing or progressing the disease. Breast cancer is a heterogeneous disease, despite the fact that a number of molecular subtypes of breast cancer have known targets for therapy, for the most aggressive tumors, molecular targets have not yet been determined. In this regard, the priority have research which study predictors of breast cancer and potential targets for therapy. Among the many factors that influence the risks of breast cancer, less than half of them can be modified. This makes them more valuable for practical medicine, but requires more detailed study.

The article presents a review of publications devoted to the study of the effect of vitamin D on the risks of development and course of breast cancer.

Keywords: breast cancer, Vitamin D, ergocalciferol, cholecalciferol.

Вплив вітаміну D на ризики розвитку раку грудної залози (Огляд літератури)

А.А. Самусева, О.В. Пономарева, В.В. Зайчук

Вітамін D належить до групи жиророзчинних вітамінів і бере участь у підтриманні гомеостазу кальцію і фосфору. Останнім часом все більше досліджень направлені на вивчення впливу вітаміну D на ризики розвитку і перебіг різних захворювань, таких, як цукровий діабет, рак грудної залози, рак товстої кишки, серцево-судинні хвороби та ін. Існує низка механізмів, за допомогою яких вітамін D здатний впливати на перебіг раку. До таких механізмів належать: індукція апоптозу, стимуляція диференціювання клітин, протизапальні і антипроліферативні ефекти й інгібування ангиогенезу, інвазія і метастазування.

Говорячи окремо про рак грудної залози, слід зазначити, що наявність рецепторів вітаміну D у тканині грудної залози було описано ще на початку 1980-х років. На сьогодні зв'язок між статусом вітаміну D і ризиком розвитку раку грудної залози залишається все ще неоднозначним. Відзначається, що дефіцит вітаміну D часто зустрічається у пацієнтів з раком грудної залози, і деякі дані свідчать про те, що низький рівень вітаміну D підвищує ризик розвитку або прогресування захворювання. Рак грудної залози є гетерогенним захворюванням. Незважаючи на те що у низці молекулярних підтипів раку грудної залози є вивчені мішені для терапії, для найбільш агресивних пухлин молекулярні мішені ще не визначені. У зв'язку з цим пріоритетний напрямок мають дослідження, спрямовані на вивчення предикторів раку грудної залози і потенційних мишеней для терапії. Серед безлічі факторів, що впливають на ризики розвитку раку грудної залози, менше ніж на половину з них можливо впливати. Це робить їх більш цінними для практичної медицини, проте вимагає більш детального вивчення.

У статті наведено огляд публікацій, що присвячені дослідженню впливу вітаміну D на ризики розвитку і перебігу раку грудної залози.

Ключові слова: рак грудної залози, вітамін D, ергокальциферол, холекальциферол.

Витамин D – это группа биологически активных веществ, которые являются жирорастворимыми и играют роль в гомеостазе кальция и фосфора. Впервые витамин D был идентифицирован американским биохимиком Эльмером Вернером Макколлумом после того, как в 1918 году ветеринар Эдвард Мелленби заметил, что рахитом не болеют собаки, в питании которых есть рыбий жир [1]. Для объяснения этого явления Э.В. Макколлум поставил эксперимент, в ходе которого был обнаружен неизвестный до этого витамин. Это – четвертый в истории науки открытый витамин, который обозначен четвертой буквой латинского алфавита – D.

После того как витамин D был структурно идентифицирован и синтезирован химически из дрожжей, его стали добавлять в молоко в дозе 400 МЕ на литр [2]. В то время считалось, что витамин D, синтезированный из дрожжей, был идентичен витамину D, вырабатываемому кожей. Позднее было замечено, что витамин D, синтезированный из дрожжей, обладает слабым антирахитическим действием у цыплят в отличие от антирахитического действия масла печени трески [3]. Дальнейшие эксперименты позволили идентифицировать витамин D из кожи свиньи, который был отличен от известного уже витамина D. Чтобы обозначить отличие, витамин D из дрожжей классифицировали как D2, а из кожи свиньи и человека – как D3.

Рак грудной железы (РГЖ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у женщин [4]. По данным International Agency for Research on Cancer, за 2018 год зарегистрировано 2,09 млн случаев РГЖ (рис. 1). Существует множество факторов, которые в разной степени модифицируют риск развития РГЖ. К ним относятся возраст, наличие генетических мутаций генов BRCA1 и BRCA2, репродуктивный анамнез (ранний возраст менархе, поздняя менопауза и т.д.), прием экзогенных гормонов, образ жизни (курение, употребление алкоголя, ожирение и т.д.) [5].

Профилактика РГЖ остается проблемным вопросом в медицине.

Патофизиология витамина D в организме

Основная роль витамина D – это модулятор гомеостаза кальция и остеосинтеза, что способствует правильному функционированию иммунной, нервной и мышечной систем. Полноценную дозу витамина D трудно получить с помощью питания, так как не многие продукты содержат этот витамин. Кожный синтез витамина D является основным его природным источником [6].

Витамин D в коже синтезируется под воздействием ультрафиолетового излучения B (длина волны 290–315 нм) из 7-дегидрохолестерина (провитамина витамина D3). Считается, что кратковременное воздействие солнечного света на лицо и руки эквивалентно употреблению 200 МЕ (5 мкг) витамина D. Воздействие солнечного света на все тело,

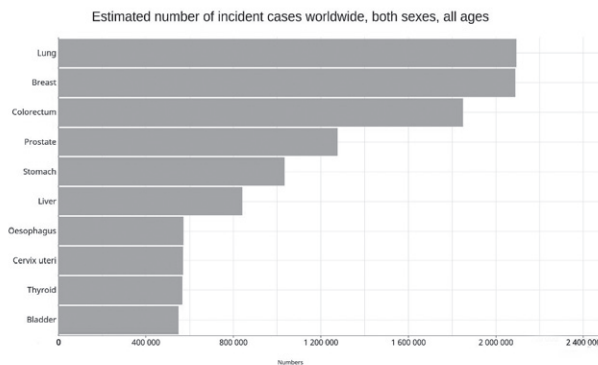


Рис. 1. Данные International Agency for Research on Cancer за 2018 год

вызывающее легкую эритему, повышает концентрацию 25-гидроксивитамина D в плазме крови, эквивалентную длительному ежедневному приему 1000 МЕ (250 мкг) витамина D [7]. Проникновение эффективных ультрафиолетовых лучей в кожу зависит от многих факторов, таких, как тип одежды, наличие барьеров (солнцезащитный крем, оконное стекло и т.д.) и количество меланина в коже.

Оба витамина D – D2 (эргокальциферол) и D3 (холекальциферол) – подвергаются последовательному гидроксированию в печени и почках (рис. 2 и 3). Первое гидроксирование дает 25-гидроксивитамин D, а второе – активный гормон, 1,25-дигидроксивитамин D. После этого 1,25-дигидроксивитамин D попадает в кровь к внутриклеточным рецепторам, которые регулируют транскрипцию генов и тем самым стимулируют абсорбцию кальция и дифференцировку энтероцитов, а также регулируют функции гемопоэтических клеток и остеобластов, а также подавляют работу паразитовидных желез. Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл считается дефицитом, а выше 150 нг/мл – токсичным уровнем. Оптимальным принято считать уровень от 30 до 60 нг/мл [8]. В норме у здоровых людей в результате воздействия солнечного света не происходит интоксикации витамином D. Недостаточность или увеличение количества витамина D в организме приводит к различным патологическим состояниям.

Эпителиальные клетки грудной железы обладают схожей с почками ферментной системой, которая, вероятно, может осуществлять влияние витамина D на РГЖ.

Ситуация в Украине

По данным Бюллетеня Национального канцер-реестра Украины, за 2018 год зарегистрировано 14 872 новых случая РГЖ у женщин [10]. Касательно возрастной статистики, Украина не является исключением из мировых данных: в возрастной группе 18–29 лет РГЖ входит в пятерку на-

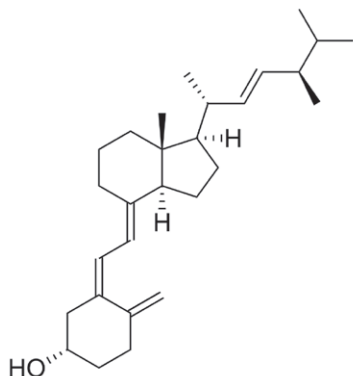


Рис. 2. Эргокальциферол (C28H44O)

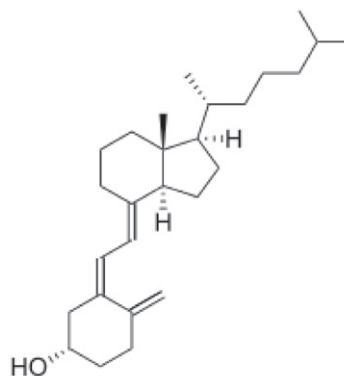


Рис. 3. Холекальциферол (C27H44O)

иболее распространенных нозологий рака у женщин, в группе 30–74 года занимает первое места, в группе старше 75 лет – второе место.

В Украине проводилось исследование дефицита и недостаточности витамина D, в котором принимали участие 1209 жителей разных регионов Украины в возрасте от 50 до 89 лет. У обследованных определяли уровень витамина D в сыворотке крови. Результаты исследования показали наличие дефицита витамина D у 80,3% особ, а у 13,6% – недостаточность данного витамина. Оптимальный уровень был выявлен у 6,1% обследованных. Исследователи обнаружили влияние региона проживания на уровень витамина D – самые низкие показатели были выявлены у жителей западных регионов Украины, а самые высокие – у жителей южных регионов. У женщин уровень витамина D в сыворотке крови оказался ниже, чем у мужчин; также самые низкие показатели были выявлены среди участников с дефицитом массы тела и тяжелым ожирением [11].

В 2013 году были созданы Методические рекомендации по лечению и профилактике дефицита витамина D у населения стран Центральной Европы. Согласно основным пунктам документа, дозы витамина D, рекомендованные для населения, такие:

Взрослые (старше 18 лет) и люди старшей возрастной группы:

- 800–2000 МЕ/сут (в зависимости от массы тела), рекомендовано с сентября по апрель;
- Пожилым людям 800–2000 МЕ/сут, в течение всего года.

Взрослые (старше 18 лет) и люди старшей возрастной группы с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м² и более):

- 1600–4000 МЕ/сут (в зависимости от степени ожирения), в течение всего года;
- Умеренная инсоляция при пероральном приеме витамина D безопасна.
- Витамин D и рак грудной железы.

Существует ряд механизмов, через которые витамин D может оказывать влияние на РГЖ:

- Уменьшение пролиферации клеток, увеличение созревания клеток и апоптоза
- Подавление воспаления, уменьшение накопления клеток воспаления
- Угнетение ренин-ангиотензиновой системы, восстановление клубочкового фильтрационного барьера
- Угнетение ангиогенеза, регуляция секреции и действия инсулина.

В исследовании, которое проводили K.W. Colston et al. (1989) у 136 пациенток с РГЖ, у которых иммуногистохимически определяли наличие рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D на опухолевых клетках, была выявлена зависимость длительности безрецидивной выживаемости с наличием рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D; у рецептор-позитивных пациентов безрецидивная выживаемость была более длительной (CI = 4,01; p<0,05) [9].

В исследовании E.M. John et al. (1999) принимали участие 5009 белых женщин, проживающих в США, из которых 190 женщин – с РГЖ в анамнезе. Авторы изучали влияние солнечного света и потребления витамина D на риск развития РГЖ с учетом возраста, образования, возраста менархе, возраста наступления менопаузы, индекса массы тела, потребления алкоголя и уровня физической активности. Исследование выявило влияние солнечного света и потребления витамина D на риск возникновения РГЖ в виде его снижения [12].

Примечательным является исследование A.E. Millen et al. (2009), в котором принимали участие 71 662 женщины из Women's Health Initiative Observational Study (WHIOS).

Изучали связь между инвазивным РГЖ в постменопаузе и следующими факторами: регион, в котором родилась женщина, регион проживания в 15 лет, в 35 лет, регион проживания при участии в WHIOS и ряд других факторов. Исследование не показало различия в рисках развития РГЖ при проживании в разных регионах в разные периоды жизни. Однако женщины, сообщавшие о том, что проводят меньше 30 мин в день на улице в дневное время, имели на 20% (95% CI: 2–41%; p=0,001) выше риск возникновения РГЖ по сравнению с женщинами, проводившими более 2 ч в день на улице в дневное время. Это указывает на связь времени, проведенного вне дома, и риска развития РГЖ и возможного защитного влияния витамина D на возникновение РГЖ [13].

В мета-анализе P. Chen et al. (2010) изучали данные исследований по общему влиянию потребления витамина D (11 исследований), уровней циркулирующих 25-гидроксивитамина D (7 исследований) и 1,25-дигидроксивитамина D (3 исследования), а также отдельно были изучены результаты исследования влияния потребления кальция на риск развития РГЖ (15 исследований). Мета-анализ показал наличие обратной связи между потреблением витамина D и риском развития РГЖ, сравнивали высокий и низкий уровни потребления витамина D (RR 0,91; 95% CI: 0,85–0,97). Также обнаружена связь самого высокого квантиля 25-гидроксивитамина D со снижением риска развития РГЖ на 45% (OR=0,55; 95% CI: 0,38–0,80) в сравнении с самым низким квантилем. Значимой связи между уровнем 1,25-дигидроксивитамина D и РГЖ не было выявлено (OR=0,99; 95% CI: 0,68–1,44). Была определена связь между потреблением кальция и РГЖ в форме снижения риска развития РГЖ на 19% (RR=0,81; 95% CI=0,72–0,90) у лиц с высоким квантилем потребления в сравнении с низким квантилем [14].

В 2013 году D. Wang et al. провели мета-анализ 14 исследований, в которых суммарно исследовали 9110 случаев РГЖ и 16 244 контрольных случая. Выявлено обратно пропорциональную связь уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и риска развития РГЖ (RR=0,845; 95% CI: 0,750–0,951). Анализ зависимости дозы и ответа показал, что с увеличением концентрации в крови 25-гидроксивитамина D на 25 нг/мл на 3,2% снижался риск возникновения РГЖ [15].

В 2018 году J.L. Tommie et al. провели мета-анализ, посвященный поиску связи между низким уровнем витамина D в сыворотке/плазме крови и повышенным риском развития трижды негативного РГЖ. Анализу подлежали 14 исследований с суммарным количеством случаев РГЖ 13135. Результаты исследований показали наличие связи между низким уровнем витамина D и повышенным риском развития трижды негативного РГЖ [16].

T.W.R. Hiller et al. в своем мета-анализе (2020) изучали влияние солнечного излучения на риск возникновения РГЖ. В мета-анализ были включены данные 14 исследований. Ученые не рассматривали отдельно обменные процессы, происходящие при этом в коже и организме в целом, однако их данные примечательны тем, что была выявлена зависимость снижения риска развития РГЖ от пребывания на солнце 1 ч в день в течение летнего периода в сравнении с пребыванием менее 1 ч (RR=0,84; 95% CI: 0,77–0,91). Пребывание под солнцем 2 и более часов в день в течение летнего периода не показало преимуществ [17].

ВЫВОДЫ

Рак грудной железы (РГЖ) – гетерогенное заболевание, причинами развития которого является ряд факторов, однако не все из них возможно модифицировать. Витамин D играет потенциальную роль в первичной профилактике и в коррекции рисков возникновения рецидива РГЖ. Употребление витамина D в пище и доза солнечного света являются

контролируемыми и изменяемыми факторами образа жизни. Ряд исследований и мета-анализов показывают влияние витамина D на риск развития РГЖ, однако остается много вопросов о механизмах влияния, оптимальном уровне витамина в организме и дозах, способных влиять на риск развития РГЖ. Для предупреждения дефицита витамина D у населения существуют методики фортификации продуктов (комплексное обогащение продуктов нутриентами) – в Ев-

ропе есть фортифицированный апельсиновый сок, сыры и т.д. Также стоит учитывать, что увеличивая время контакта с солнечным светом, будут повышаться риски развития рака кожи.

Эти вопросы существенны для практической медицины, ответы на которые позволяют выработать алгоритм коррекции получаемой дозы витамина D с целью профилактики РГЖ и снижения рисков рецидива данного заболевания.

Сведения об авторах

Самусева Анастасия Андреевна – Кафедра онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: 098) 835-38-07. E-mail: a_samusieva@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0003-2222-1683>

Пономарева Ольга Владимировна – Отделение № 1 Киевского городского клинического онкологического центра, кафедра онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9
<https://orcid.org/0000-0003-3508-6687>

Зайчук Виталий Владимирович – Кафедра онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13
<https://orcid.org/0000-0001-9311-7221>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCollum E.F., Simmonds, N., Becker, J.E., and Shipley, P.G. 1922. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* 53:293–312.
2. Hess A.F. 1929. Rickets including osteomalacia and tetany. Lea & Febiger. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 401–429.
3. Rajakumar K. 2003. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics.* 112:132–135.
4. [Internet] WHO: Geneva, Switzerland. Breast cancer. <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
5. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. 2017. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci* 13(11):1387–1397.
6. Haddad J.G. 1992. Vitamin D solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med.* 326:1213-5.
7. Lowe K.E, Maiyar achéal, Norman A.W. 1992. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryotic Gene Expression.* 2(1):65–109.
8. Acevedo F., Pe'rez V., Pe'rez-Sepulveda A. et al. 2016. High prevalence of vitamin D deficiency in women with breast cancer: the first Chilean study. *Breast.* 29:39-43.
9. Colston K.W., Berger U., Coombes R.C. 1989. Possible role for vitamin D in controlling breast cancer cell proliferation. *Lancet.* 1:188–191.
10. Федоренко З.П., Гулка Л.О., Михайлович Ю.Й. та інші. 2020. Рак в Україні, 2018-2019. Бюлетень Національного канцер-реєстру України №21.
11. Купріненко Н. 2016. Дефіцит вітаміну D та йоду: вплив на здоров'я та старіння людини. Біль. *International Journal of Endocrinology.* 3(75): 82-88.
12. John E.M., Schwartz G.G., Dreon D.M., et al. 1999. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1975 to 1992. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(5):399–406.
13. Millen A.E., Pettinger M., Freudenheim J.L. et al. 2009. Incident invasive breast cancer, geographic location of residence, and reported average time spent outside. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(2): 495- 507.
14. Chen P., Hu P., Xie D., et al. 2010. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 121: 469–477.
15. Wang D., Vélez de-la-Paz O.I., Zhai J.-X. et al.. 2013. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Tumor Biol.* 34:3509–3517.
16. Tommie J.L., Pinney S.M., Nommsen-Rivers L.A. 2018. Serum vitamin D status and breast cancer risk by receptor status: a systematic review. *Nutr Cancer* 70(5):804–820.
17. Hiller T.W.R., O'Sullivan D.E., Brenner D.R. 2020. Solar ultraviolet radiation and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 128(1): 16002.

Статья поступила в редакцию 12.06.2020