Б.К. ТАРАКОВА^{1,2}, А.С. КУЛТАЕВ^{1,3}, С.Е. ЕСЕНТАЕВА⁴

¹Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²Алматы онкологиялық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Сүт безі қатерлі ісігінің алдын алудағы D3 дәруменінің рөлі: Әдеби шолу

Өзектілігі: Бүкіл әлем бойынша, оның ішінде Қазақстанда сүт безі қатерлі ісігі өлім деңгейі жоғары, қатерлі аурулардың бірі болып табылады. Диагностика мен емдеудің заманауи озық әдістеріне қарамастан, сүт безі қатерлі ісігі «өлтіретін қатерлі ісік» үштігінде қалып отыр. Бұл сырқатты заманауи химиялық мақсатты, гормоналды иммундық препараттармен емдеу жақсы нәтиже береді, бірақ сүт безі қатерлі ісігінің дамуына әсер етпейді. Емдеудің жоғары құны, терапия процесінде дамып келе жатқан ісікке қарсы препараттарға төзімділік және, сайып келгенде, химиотерапияның жанама әсерлері ісік ауруының дамуына жол бермейтін алдын-алу шараларының маңыздылығын көрсетеді.

Осы шолудың мақсаты – D3 дәруменінің сүт безі қатерлі ісігінің патогенезіндегі, алдын-алу және емдеудегі маңызы мен орнын бағалау.

Нәтижелер: Сүт безі қатерлі ісігінің патогенезіндегі D3 дәруменінің рөлін бағалау және D3 дәруменінің негізгі ісікке қарсы әсер ету механизмдерін зерттеу, сүт безі қатерлі ісігінің патогенезіндегі D3 дәруменінің шынайы рөлін анықтау және оны ісікке қарсы терапия бағдарламаларына енгізу үшін үлкен рандомизацияланған алдын-ала зерттеулер жүргізу қажеттілігін көрсетеді.

Қорытынды: нәтижелер D3 дәрумені сүт безі қатерлі ісігін емдеуде белсенді көмекші бола алатындығын көрсетеді.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ), D3 дәрумені, алдын алу.

Кіріспе: 2018 жылы Қазақстан Республикасында 4648 жаңа сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ) тіркелді. Сырқаттанушылықтың өсу қарқыны 5 жыл ішінде, 2014 жылдан 2018 жылға дейін 12,2% құрады. СБҚІ-нен болатын өлім-жітімнің орташа республикалық деңгейі жоғары деңгейде қалып отыр – 100 000 тұрғынға шаққанда 6,8 адам, бұл елдегі СБҚІ проблемасының өзектілігін және қауіп факторларын анықтау үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігін көрсетеді [1]. СБҚІ-нің этиологиясы көп қырлы. Генетикалық бейімділіктен басқа, өмір салты мен тамақтану да маңызды рөл атқарады. Қатерлі ісікке қарсы белсенділікті көрсететін, зат алмасуға, организмнің қорғаныс реакцияларын реттеуге қатысатын, қатерлі ісік ауруларының алдын алудағы дәрумендердің маңыздылығы туралы мәселелер зерттеушілер тарапынан көптеген жылдардан бері зерттеліп келеді.

Көбінесе онкологтардың «қатерлі ісік» диагнозы расталған науқастарға берген алғашқы ұсыныстарының бірі - ашық күнде болу уақытын қысқарту болып табылады. Бұл D3 дәруменінің деңгейіне әсері жағынан қаншалықты негізделген? Австралияның екі аймағында СБҚІ бар, бұрын химиялық терапия алмаған пациенттерде 12 апталық проспективалық когорталық зерттеу жүргізілді. Пациенттердің осы топтарында D3 дәруменінің жетіспеушілігі сау әйелдермен салыстырғанда бастапқы деңгейден едәуір және тез төмендеуімен анықталды [2]. Welsh канцерогенез кезінде D3 дәруменінің құрамының төмендегенін және функциясының бұзылғанын атап өтті [3].

Бұл шолудың **мақсаты** - сүт безі қатерлі ісігінің патогенезінде, алдын алуда және емдеуде D3 дәруменінің маңызы мен орнын бағалау.

Материалдар мен тәсілдер:

2010-2020 жылдарға арналған PubMed дерекқорындағы әдеби деректерге «breast cancer», «vitamin d3» кілт сөздері бойынша талдау жүргізілді. 52 шолу мақалалары табылды. Бұл әдеби шолуға 33 әдеби дерек көзі, яғни ғылыми мақалалардың түпнұсқасы мен СБҚІ-нің патогенезіндегі D3 дәруменінің рөлін бағалау нәтижелерін талдаудан тұратын шолулар кіреді.

Нәтижелер:

D3 дәруменінің деңгейі мен СБҚІ-нің даму қаупі арасындағы байланысты зерттеулердің жеткілікті мөлшерінің нәтижелері дәлелдейді. Rossi M. және басқалардың пікірінше, тамақтану құрамында D дәрумені көп болатын әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупі төмен [4].

2001-2011 жылдары Ирландияда 50-80 жас аралығындағы СБҚІ диагнозы бар 5417 әйелдермен жүргізілген зерттеуде, 2581 әйел сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылғаннан кейін дереу D3 дәрумені қоспаларын қабылдай бастаған, сол кезде қатерлі ісіктен өлу қаупі 20% төмендеген. Диагноз қойылғаннан кейін 6 ай ішінде D3 дәрумені қоспаларын қабылдай бастаған әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупі 49% төмендегені көрінген (HR=0,51, 95% CI=0,34-0,74; p<0,001) [5].

Неміс ғалымдары 2014 жылы 4413 СБҚІ-не шалдыққан науқастар қатысқан бес зерттеудің нәтижелері бойынша жүргізген мета-анализі 1,25 (ОН) D3 (>75 η mol/L) жоғары деңгейінің СБҚІ-нен туындайтын өлім қаупін 42%-ке (HR=0,58, 95% CI=0,38-0,84) төмендететінін көрсетті [6].

2016 жылы жарияланған шолуда E.T. Jacobs жағдайды-бақылау мен проспективті зерттеулерінен тұратын, айналымдағы 25 (ОН) D концентрациясы мен сүт безі қатерлі ісігінің қаупі арасындағы байланысты зерттеуді қам-

титын төрт қатаң мета-анализге сілтеме жасайды [7-10]. Авторлардың пікірінше, алынған нәтижелерде зерттеу түрі мен дизайнына байланысты айырмашылықтар бар. 25 (ОН) D және сүт безі қатерлі ісігі арасындағы статистикалық маңызды кері байланыс негізінен жағдайды бақылау зерттеулерінде табылды. Керісінше, проспективалық зерттеулер 25 (ОН) D және сүт безі қатерлі ісігі аурулары арасында айтарлықтай байланыс жоқ екенін көрсетті. Осыған байланысты, зерттеушілердің пікірінше, ДЗ дәруменінің сүт безі қатерлі ісігінің патогенезіндегі рөлі туралы мәселе мұқият зерттеуді қажет етеді [11].

2018 жылы сүт безі қатерлі ісігі кезінде ДЗ дәруменінің қорғаныш әсерін көрсететін 68 зерттеудің мета-анализі жарияланды. Авторлардың айтуы бойынша, жағдайды-бақылау зерттеулерінде СБҚІ-мен сыртқаттану қаупі 35% төмендеген ($OR=0,65$, 95% $CI=0,56-0,76$), когортты зерттеулерде - 15% ($OR=0,65$, 95% $CI=0,56-0,76$), когортты зерттеулерде - 15% ($OR=0,85$, 95% $DI=0,74-0,98$). ДЗ дәруменінің сүт безі қатерлі ісігінен қорғаныштық қатынасы аурудың пайда болу қаупінің 33% төмендеуімен тек пременопаузадағы әйелдерде сақталғандығын атап өту қызық ($OR=0,67$, 95% $CI=0,49-0,92$) [12]. Ұқсас деректер Hossein және басқалар жариялаған мета-анализден алынды. 2019 жылы: ДЗ дәруменінің жетіспеушілігі сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупімен тікелей байланысты болған [13].

Cardoso және басқа да авторлар (2014) тарапынан жүргізілген Cochrane жүйелі шолусында, ДЗ дәруменін әр түрлі формада (холекальциферол, эргокальциферол, алфакальцидол немесе кальцитриол), қабылдаған пациенттердің дозасына, қабылдау ұзақтығына және енгізу жолына қарамастан, талдауы ұсынылды. Пациенттер туралы мәліметтер «плацебо» тобымен, зерттеліп жатқан ем қабылдамаған сау ересектермен және ДЗ дәруменінің метаболизмімен байланысты емес тұрақты фазадағы созылмалы аурулары бар ересектермен салыстырылды. Жүргізілген талдау бойынша қазіргі кезде ДЗ дәруменін қосу қатерлі ісік қаупін жоғарылататыны немесе азайтатындығы туралы нақты дәлелдер жоқ, сынақтардың кішігірім мөлшеріне және қатысушылардың шығып кетуіне байланысты I типті қателіктер қаупі бар. Холекальциферолды қосымша енгізу қатерлі ісік өлімін 12%-ға төмендеткен (95% $CI:2-22\%$), ал ДЗ дәруменінің басқа формалары барлық себептерден болатын өлімді 7%-ға төмендеткен (95% $CI:2-12\%$). Холекальциферол мен кальций қоспаларын біріктіріп қабылдау бүйрек тастарының жиілеуіне себеп болған [14].

ДЗ дәрумені - бұл күшті стероидты кальцитриол гормонының ізашары және басқа дәрумендерден айырмашылығы, тіндерде өзінің рецепторы, сонымен қатар Д-дәруменін Д-гормонына жатқызуға мүмкіндік беретін өзінің тасымалдаушы ақуызы бар, оның функциялары геннің транскрипциясын реттеуге байланысты мақсатты тіндерде биологиялық реакцияларды қалыптастыру және модуляциялау мүмкіндігін беруші болып табылады [15]. Д дәруменінің пролиферацияға, апоптозға және жасушалардың дифференциациясына әсері туралы мәселе осы әсер ету механизмдерін іздеу және Д дәрумені тапшылығының әсерін көрсеткен соңғы жылдардағы эпидемиологиялық зерттеулерді бағалау тұрғысынан ең көп зерттелген мәселелердің біріне айналды, соның ішінде жұқпалы емес бірқатар аурулардың, қатерлі ісік ауруының, яғни сүт безі қатерлі ісігінің, қуықасты безінің және ішектің қатерлі ісігінің өлім-жітімі туралы мәселелері бойынша [16-21].

Д дәруменінің рецепторларының әр түрлі мүшелер мен тіндердің жасушаларында ғана емес, сонымен қатар ісік жасушаларында болуы, сонымен қатар Д дәруменінің осы рецепторлары жетіспейтін жасушаларға рет-

тегіш әсері, Д-дәруменінің пролиферацияға, метастазға, неоангиогенез және инвазияға тежегіш әсері бар екенін болжауға рұқсат береді [22-24]. Бұл дегеніміз, оның қан сарысуындағы деңгейі қатерлі ісік ауруының даму қаупіне қатысты қорғаныс әсерімен байланысты болуы мүмкін.

Дәрумендер мен микроэлементтерді қолдана отырып, сүт безі қатерлі ісігінің химиялық алдын алуын қарастырған кезде Mokbel және басқалар, Simboli-Campbell мен басқа авторлар деректеріне жүгіне отырып, ДЗ дәруменінің ісікке қарсы әсері екі негізгі механизммен байланысты екенін көрсетеді: кеуде тінінде болатын рецепторлардың өсуін ынталандыратын сигналдарды басу арқылы жасушалардың өсуін тежейтін антипролиферативті әсері және кеуде жасушаларының табиғи өліміне ықпал ететін проапоптотикалық әсері. Осындай деректер басқа зерттеушілердің еңбектерінде де көрсетілген [25-28].

ДЗ дәруменінің ісік процесіне әсер ету механизмдерін зерттеу кезінде Santos және т.б. (2017) олардың зерттеулері бойынша ДЗ дәрумені ісік жасушаларына энергия тепе-теңдігін, өсуін және тіршілігін сақтау үшін қажет гликозды тежейді. Гликолитикалық ферменттерді тежеу арқылы ДЗ дәрумені глюкозаның сіңуін азайтады, апоптозды қоздырады, жасушаның өміршеңдігін едәуір төмендетеді. ДЗ дәруменінің бұл әсерлері гликолизді және қатерлі ісік жасушаларының тіршілігін реттейтін рапамицинді (mTOR) экспрессиясының төмендеуімен сәйкес келеді [29].

ДЗ дәруменінің ісікке қарсы әсерін зерттеуді жалғастыра отырып, сол авторлар сүт безі қатерлі ісігінің агрессивтілігін едәуір төмендететіні туралы мәліметтер алды. Өсу, инвазия және метастаз процесі үшін метастатикалық қатерлі ісік жасушалары жасушадан тыс ортаны қышқылдандыруға байланысты оңтайлы рН деңгейін ұстап тұруы керек екендігі белгілі. Бұл процесс V-H + -АТФ-дар протонды сорғының плазмалық мембранаға шамадан тыс әсер етуі жағдайында мүмкін болады, бұл өз кезегінде жоғары гликолитикалық ағынмен, mTORC1 активациясымен және гипоксиямен байланысты. V-H + -АТФ-нің шамадан тыс экспрессиясы метастаздың төмен деңгейімен ісіктермен салыстырғанда жоғары агрессивті СБҚІ фенотиптеріне тән, оны зерттеушілер әр түрлі СБҚІ фенотиптерінің ісік модельдері MB231 және MCF-7 үшін қолданған. Авторлар тапқан протондық сорғыдағы ДЗ дәруменінің ингибиторлық әсері сүт безі қатерлі ісігі жасушаларында V-H + -АТФ-азалар функциясын және экспрессиясын басу арқылы олардың ДЗ дәрумені, улы емес және кең қолданылатын қосылыс, қатерлі ісіктің агрессивтілігін едәуір төмендетеді деген тұжырым жасауға мүмкіндік береді. [30]. Алынған нәтижелер зерттеушіге ДЗ дәруменінің сүт безі қатерлі ісігіндегі терапиялық және профилактикалық рөлі туралы айтуға негіз береді [29,30].

ДЗ дәрумені минералдар мен сүйектердің гомеостазына қатысатыны белгілі. Бұрын ол негізінен остеопорозды және рахитті емдеуде қолданылған. Соңғы жылдары ДЗ дәрумені иммуномодуляциялаушы агент ретінде анықталды, сонымен қатар бірнеше ауруларда, соның ішінде аутоиммунды ауруларда рөл атқаруы мүмкін. Иммунологиялық және ревматологиялық аурулар бірінші болып зерттелді, бірақ қазіргі кезде ісік жасушаларының ДЗ дәруменімен өзара әрекеттесуі басты назарда тұр [31].

Остеопорозды емдеуді арналған Bouvard және басқалардың зерттеуінде: ароматаза ингибиторларымен 10 жыл бойы емделген люминальды сүт безінің қатерлі ісігінің түрі бар 450 постменопаузды әйелдердің 11,3% жағдайында ДЗ дәруменінің жетіспеушілігі анықталған. Зерттеу көрсеткендей, қатерлі ісік диагностикасы кезіндегі жас ($HR=1,07$, $P<0,01$) және ДЗ дәруменінің

жетіспеушілігі (HR=1.85, P=0.04) осы топтағы науқастардың өлім қаупінің жоғарылауымен байланысты болған. Бұл сүт безі қатерлі ісігі кезінде ароматаза ингибиторларын қабылдайтын әйелдерге ДЗ дәруменін қосып, остеопорозды бисфосфонаттармен емдеуге жауаппен корреляциялайды. Сүйек метастаздарын емдеу схемасына ДЗ дәруменін енгізу рецидив пен өлім қаупінің 50% төмендеуіне әкелді. ДЗ дәруменінің сүт безі қатерлі ісігіне қатысты болжамдық рөлін гендер белсенділігін реттейтін ядролық транскрипция факторлары ретінде әрекет ететін сүт безі қатерлі ісігі жасушаларында ДЗ дәруменінің рецепторларының болуының авторлары түсіндіреді [32].

Д дәруменінің онкологиялық аурулардағы маңызды рөлінің тағы бір аспектісі - сүйек метастаздарын емдеудегі асқынған остеомалиция. Сүт безі қатерлі ісігінде остеопороз (остеомалиция) мен сүйек метастаздарының жиілігі өте жоғары, сондықтан бұл мәселе өзекті болып табылады. Зерттеулер көрсеткендей, ДЗ дәруменінің жетіспеушілігі бисфосфонаттармен байланысты жақ сүйектерінің остеонекрозын дамытудың қауіпті факторы болып табылады. Егер ДЗ дәрумені жетіспесе (ол жойылғанға дейін), пероральді және парентеральді бисфосфонаттарды қолдануға болмайды. Бірақ бұл факт барлық дәрігерлерге белгілі емес және ДЗ дәрумені деңгейін түзетпестен бисфосфонаттармен ем қабылдап жүрген науқастардағы остеонекроздар соңғы жылдары жиі кездеседі, оны бисфосфонаттардың қол жетімділігімен және дәрігерлер тарапынан ДЗ дәрумені деңгейін бақылау бойынша абайсыздығы себебімен түсіндіруге болады. Д дәрумені деңгейін бақыламастан бисфосфонаттарды тағайындау, көбінесе төменгі жақтың остеонекрозына әкеледі. ДЗ дәруменінің деңгейін барлық онкологиялық науқастарда бақылап, оны ДЗ дәруменінің адекватты қоспасымен бірге, әсіресе тамақтанудың жетіспеушілігі бар онкологиялық науқастарда емдеу керек [33].

Қорытынды:

ДЗ дәруменінің адам ағзасындағы рөлі және оның деңгейінің онкологиялық патологияның дамуы мен ағымымен байланысы туралы осы уақытқа дейін жинақталған мәліметтер, ағзадағы ДЗ дәруменінің жеткіліксіз мөлшерін түзету қатерлі ісік ауруларының алдын алу мен кешенді емдеуде перспективалық бағыт болуы мүмкін деп болжалады. Сонымен қатар, жоғарыда көрсетілгендей, барлық зерттеулердің нәтижелері ағзадағы ДЗ дәруменінің төмен мөлшерінің аурушандықпен және сүт безі қатерлі ісігі бар ауруларға байланысты нашар болжамымен өзара байланысын біртүрлі түрде баяндаймайды, бұл осы сұраққа нүкте қоятын үлкен перспективалық рандомизацияланған зерттеулердің қажеттілігін баса көрсетеді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Абдрахманова А.Ж., Омарбаева Н.А., Байжигитов А.Б., Султансейтов Ш.С., Аскандирова А.Б. Эпидемиология рака молочной железы в Казахстане (2014-2018 годы) // Онкология и Радиология Казахстана. – 2019. – №4(54). – С. 4-8 [Kajdarova D.R., Shatkovskaja O.V., Abdrahmanova A.Zh., Omarbaeva N.A., Bajzhigitov A.B., Sultanseitov Sh.S., Askandirova A.B. Jepidemiologija raka molochnoj zhelezy v Kazahstane (2014-2018 gody) // Onkologija i Radiologija Kazahstana. – 2019. – №4(54). – S. 4-8] // oncojournal.kz/docs/2019-god-vypusk-54-nomer-4_6-10.pdf;
2. Isenring E.A., Teleni L., Woodman R.J., Kimlin M.G., Walpole E., Karapetis C.S., Sukumaran S., Kichenadasse G., Marshall S., Koczwara B. Serum vitamin D decreases during chemotherapy: An Australian prospective cohort study // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2018. – Vol. 27, no. 5. – P. 962-967. doi: 10.6133/apjcn.042018.01;
3. Welsh J.E. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer // Mol. Cell. Endocrinol. – 2017. – Vol. 453. – P. 88-95. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.026;

4. Rossi M., McLaughlin J.K., Lagiou P., Bosetti C., Talamina R., Lipworth L., Giacosa A., Montella M., Franceschi S., Negri E., La Vecchia C. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20(2). – P. 374-378. doi: 10.1093/annonc/mdn550;
5. Grant W.B. Review of recent advances in understanding the role of Vitamin D in reducing cancer risk: Breast, colorectal, prostate, and overall cancer // Anticancer Res. – 2020. – Vol. 40, no. 1. – P. 491-499. doi: 10.21873/anticancer.13977;
6. Maalmi H., Ordóñez-Mena J.M., Schöttker B., Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Eur. J. Cancer. – 2014. – Vol. 50, no. 8. – P. 1510-1521. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.006;
7. Gandini S., Boniol M., Haukka J., Byrnes G., Cox B., Sneyd M.J., Mullie P., Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // Int. J. Cancer. – 2011. – Vol. 128. – P. 1414-1424. doi: 10.1002/ijc.25439;
8. Yin L., Grandi N., Grandi N., Raum E., Haug U., Arndt V., Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk // Eur. J. Cancer. – 2010. – Vol. 46. – P. 2196-2205. doi: 10.1016/j.ejca.2010.03.037;
9. Chen P., Li M., Gu X. 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. – Vol. 8. – P. e49312. doi: 10.1371/journal.pone.0049312;
10. 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. – Vol. 110. – P. 2772-2784. doi: 10.1038/bjc.2014.175;
11. Jacobs E.T., Kohler L.N., Kunihiro A.G., Jurutka P.W. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence // J. Cancer. – 2016. – Vol. 7(3). – P. 232-240. doi:10.7150/jca.13403;
12. Estébanez N., Gómez-Acebo I., Palazuelos C., Llorca J., Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis OPEN // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 9039. doi: 10.1038/s41598-018-27297-1;
13. Hossain S., Beydoun M.A., Beydoun H.A., Chen X., Zonderman A.B., Wood R.J. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Clin. Nutr. ESPEN. – 2019. – Vol. 30. – P. 170-184. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.12.085;
14. Cardoso A.T., Nanji L., Costa J., Vaz-Carneiro A. Analysis of the cochrane review: Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. Cochrane database systematic review // Acta Med. Port. – 2014. – Vol. 27, no. 4. – P. 411-413 // pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203945/;
15. Тишова Ю.А. Витамин D и рак: есть ли взаимосвязь? // Новости онкологии Tishova Ju.A. Vitamin D i rak: est' li vzaimosvjaz' // Novosti onkologii. 22.01.2020 // rosoncweb.ru/news/oncology/2020/01/22/;
16. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 9(2). – С. 33-42 [Pleshheva A.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin D i metabolism: fakty, mify i predubezhdeniya // Ozhirenie i metabolism. – 2012. – № 9(2)]. – S. 33-42]. doi: 10.14341/omet2012233-42;
17. Ford J.A., Graeme S.M., Alison A., Bolland M., Grey A., Witham M., RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. – 2014. – Vol. 100(3). – P. 746-755. doi: 10.3945/ajcn.113.082602;
18. Zittermann A., Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality // Adv. Exp. Med. Biol. – 2014. – Vol. 810. – P. 106-119;
19. Tomlinson P.B., Corey J., Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis // J. Sci. Med. Sport. – 2015. – Vol. 18(5). – P. 575-580. doi: 10.1016/j.jsams.2014.07.022;
20. Haghsheeno M.A., Mellström D., Behre C.J. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia // J. Urol. – 2013. – Vol. 190. – P. 608-614. doi: 10.1016/j.juro.2013.01;
21. Gandini J.T., Boniol M., Haukka J., Byrnes G., Cox B., Sneyd M.J., Mullie P., Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // Int. J. Cancer. – 2011. – Vol. 128(6). – P. 1414-1424. doi: 10.1002/ijc.25439;

22. Haussler M.R., Mangelsdorf D.J., Donaldson C.A., Marion S.L., Sleator N.M., Pike J.W. Receptor-Mediated Action of the Vitamin D Hormone. In: Roy A.K., Clark J.H. (eds). *Gene Regulation by Steroid Hormones III*. – New York, NY: Springer, 1987. doi: 10.1007/978-1-4612-4686-2_7;
23. Wang Y., Jingle Zhu, Hector F. Deluca. Where is the vitamin D receptor? // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2012. – Vol. 523(1). – P. 123-33. doi: 10.1016/j.abb.2012.04.001;
24. Costa J.L., Eijk P.P., van de Wiel M.A., ten Berge D., Schmitt F., Narvaez C.J., Welsh J.E., Ylstra B. Anti-proliferative action of vitamin D in MCF7 is still active after siRNA-VDR knock-down // *BMC Genomics*. – 2009. – Vol. 10. – No. 499 // bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-10-499;
25. Mokbel K., Mokbel K. Chemoprevention of Breast Cancer with Vitamins and Micronutrients: A Concise Review // *In Vivo*. – 2019. – Vol. 33(4). – P. 983-997. doi:10.21873/invivo.11568;
26. Simboli-Campbell M., Narvaez C.J., Tenniswood M., Welsh J. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces morphological and biochemical markers of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1996. – Vol. 58(4). – P. 367-376. doi: 10.1016/0960-0760(96)00055-6;
27. Welsh J. Induction of apoptosis in breast cancer cells in response to vitamin D and antiestrogens // *Biochem. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 72(11-12). – P. 537-545. doi: 10.1139/o94-072;
28. Verma A., Schwartz Z., Boyan B.D. 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ modulates tumorigenicity in breast cancer in an estrogen receptor-dependent manner // *Steroids*. – 2019. – Vol. 150. – P. 108447. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108447;
29. Santos J.M., Khan Z.S., Munir M.T., Tarafdar K., Rahman S.M., Hussain F. Vitamin D₃ decreases glycolysis and invasiveness, and increases cellular stiffness in breast cancer cells // *J. Nutr. Biochem.* – 2018. – Vol. 53. – P. 111-120. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.10.013;
30. Santos J.M., Hussain F. VD3 mitigates breast cancer aggressiveness by targeting V-H⁺-ATPase // *J. Nutr. Biochem.* – 2019. – Vol. 70. – P. 185-193. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.05.005;
31. Pandolfi F., Franza L., Mandolini C., Conti P. Immune Modulation by Vitamin D: Special Emphasis on Its Role in Prevention and Treatment of Cancer // *Clin. Therap.* – 2017. – Vol. 39, no. 5. – P. 884-893. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.012;
32. Bouvard B., Chatelais J., Soulié P., Hoppé E., Saulnier P., Capitain O., Mege M., Mesgouez-Nebout N., Jadaud E., Abadie-Lacourtoisie S., Campone M., & Legrand E. Osteoporosis treatment and 10 years' oestrogen receptor+ breast cancer outcome in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors // *Eur. J. Cancer*. – 2018. – Vol. 101. – P. 87-94. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.028;
33. Gröber U., Kisters K., Adamietz I.A. Vitamin D in der Onkologie: Komplementäre Medizin: Update 2015 // *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. – 2015. – Vol. 38, no. 12. – P. 512-516.

АННОТАЦИЯ

Б.К. Таракова^{1,2}, А.С. Култаев^{1,3}, С.Е. Есентаева⁴

¹Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алматы, Республика Казахстан;

²Алматинский онкологический центр, Алматы, Республика Казахстан;

³Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан;

⁴Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Республика Казахстан

Роль витамина Д₃ в профилактике рака молочной железы: Обзор литературы

Актуальность: Во всём мире и в Казахстане рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространённых злокачественных заболеваний с высоким уровнем смертности. Несмотря на современные передовые методы диагностики и лечения, РМЖ остаётся в тройке лидеров «раков-убийц». Лечение современными химиотаргетными, гормональными иммунными препаратами даёт хорошие результаты, но не влияет на заболеваемость РМЖ. Высокая стоимость лечения, устойчивость к противоопухолевым препаратам, развивающаяся в процессе терапии, и, наконец, побочные эффекты химиотерапии подчеркивают важность проведения профилактических мероприятий, позволяющих предотвратить развитие опухолевого заболевания.

Цель настоящего обзора – оценить значение и место витамина Д₃ в патогенезе, профилактике и лечении рака молочной железы.

Результаты: Анализ обзорных и оригинальных статей по оценке роли витамина Д₃ в патогенезе РМЖ и изучение основных противоопухолевых механизмов действия витамина Д₃ подчеркивают необходимость проведения больших рандомизированных проспективных исследований для определения истинной роли витамина Д₃ в патогенезе РМЖ и возможном включении его в программы противоопухолевой терапии.

Выводы: Полученные результаты показывают, что витамин Д₃ может стать действующим вспомогательным средством при лечении РМЖ.

Ключевые слова: Рак молочной железы (РМЖ), витамин Д₃, профилактика.

ABSTRACT

B.K. Tarakova^{1,2}, A.S. Kultayev^{1,3}, S.E. Yessentayeva⁴

¹Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Almaty Cancer Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Kazakh-Russian Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

The role of Vitamin D₃ in breast cancer prevention: A literature review

Relevance: Breast cancer is one of the most common malignancies with a high mortality rate all over the world, including Kazakhstan. Despite modern advanced diagnosis and treatment methods, breast cancer remains one of the top three «killer cancers.» Treatment with immunoglobulins and modern targeted chemotherapy agents is efficient but does not reduce the breast cancer incidence. High treatment cost, antitumor drug resistance occurring during therapy, and significant side effects of chemotherapy urge the importance of prophylactic actions able to prevent the tumor disease.

Purpose: To review the Vitamin D₃ role and potential in breast cancer prevention.

Results: The analysis of the literature reviews and original articles accessing the Vitamin D₃ role in breast cancer pathogenesis and the study of the main antitumor mechanisms of Vitamin D₃ action emphasize the need for large randomized prospective studies to determine the actual Vitamin D₃ role in breast cancer pathogenesis and its possible inclusion in antitumor therapy regimens.

Conclusion: The results obtained evidence the Vitamin D₃ adjuvant potential in breast cancer treatment.

Keywords: Breast cancer (BC), Vitamin D₃, cancer prevention.

автор для корреспонденции:

Есентаева Сурия Ертугызовна, e-mail: surya_esentay@mail.ru