Перспективы в лечении рака молочной железы у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением

Трошина Е.А.*, Румянцев П.О., Алташина М.В., Плохая А.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Избыточная масса тела и ожирение у женщин в постменопаузе являются факторами риска развития рака молочной железы. Выявление особенностей патогенеза заболевания у данной группы пациенток привело к появлению новых направлений в лечении и профилактике. В статье представлены данные о противораковом действии метформина, нестероидных противовоспалительных препаратов и витамина D. *Ключевые слова: рак молочной железы, ожирение, гиперинсулинемия, метформин, нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин, витамин D.*

Perspectives in the treatment of breast cancer in postmenopausal women who are overweight and obese

Troshina E.A.*, Rumyantsev P.O., Altashina M.V., Plokhaya A.A.
Endocrinology research centre; 11 Dmitry Ulyanov st, Moscow, Russia, 117036

Abstract. Overweight and obesity in postmenopausal women are risk factors for breast cancer. Identifying features of the pathogenesis of the disease in this group of patients has led to the emergence of new trends in treatment and prevention. The article presents data on the anti-cancer effects of metformin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and vitamin D. *Keywords: breast cancer, obesity, hyperinsulinemia, metformin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, vitamin D.*

**Автор для переписки/Correspondence author – Troshina@inbox.ru*
DOI: http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-3859

Известно, что избыточная масса тела и ожирение у женщин в постменопаузе являются факторами риска развития рака молочной железы (РМЖ). В 2011 г. Ewertz и соавт. [16] опубликовали результаты популяционного ретроспективного исследования, в ходе которого была изучена зависимость между индексом массы тела (ИМТ) и РМЖ, а также частотой рецидивов. Исследование включало 53,816 пациенток с РМЖ ранних стадий, получавших адъювантную (послеоперационную) химиотерапию (ХТ). Период наблюдения составлял более 30 лет до момента смерти пациентки. При сравнении женщин с нормальным ИМТ (<25 кг/м^2) и женщин с ожирением (≥30 кг/м^2), было выявлено, что большинство пациенток с ожирением находились в менопаузе, имели больший размер первичной опухоли и частоту метастазов в лимфатические узлы, внутрипротоковую инвазию 3 стадии по результатам гистологии. Кроме того, РМЖ поздних стадий чаще диагностировался у полных женщин [9, 12]. Возрастание риска развития отдаленных метастазов у женщин с ожирением стало очевидным через 5 лет наблюдения; через 10 лет риск возрос на 46%. В других исследованиях также была отмечена преимущественная зависимость отдаленных метастазов от ИМТ [44]. Кроме того, Ewertz и соавт. [16] обнаружили, что риск умереть от РМЖ через 30 лет составлял на 38% больше у женщин с ожирением по сравнению с пациентками, у которых ИМТ был в норме. Таким образом, исследователи продемонстрировали, что ожирение является независимым фактором плохого прогноза при РМЖ [16, 9, 6, 33].

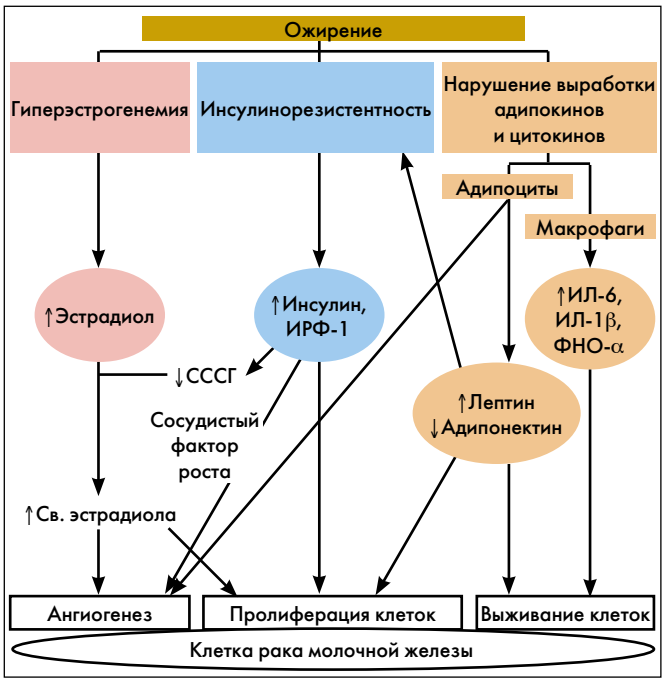

Рис. 1. Патогенез РМЖ при ожирении. (ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-β – интерлейкин-β; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; СССГ – секс-стероид связывающий гормон).

Патогенез РМЖ при ожирении можно представить в виде следующей схемы (рис. 1).

Учитывая социальную значимость РМЖ и ожирения, в последнее время значительно возрос интерес к данной проблеме. Выявление новых путей патогенеза РМЖ у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением привело к появлению новых направлений в лечении и профилактике заболевания, в первую очередь это касается исследований эффективности применения метформина, нестероидных противовоспалительных препаратов и витамина D.

Метформин (МФ) в лечении и профилактике РМЖ

В последние несколько лет в мире отмечается повышенный интерес к МФ как препарату, эффективному при лечении и профилактике различных онкологических заболеваний.

Впервые противораковое действие бигуанидов было выявлено в опытах В. Дилмана и соавт. в 1970-х гг. Используя фенформин, В. Дилман и коллеги достигали так называемой «метаболической реабилитации» у пациентов с РМЖ и колоректальным раком: на фоне терапии продлевалась ремиссия и снижалась частота первично-множественных опухолей. Длительный прием фенформина снижал частоту возникновения аденокарцином у самок мышей в 4 раза [29]. Однако, в связи с относительно высокой частотой развития лактатацидоза и повышения смертности на фоне приема фенформина, в 1976 г. препарат был запрещен для использования в клинической практике [1]. Единственным представителем группы бигуанидов, применяемых в настоящее время, является МФ, который также, возможно, обладает противораковой активностью. В начале 21 века результаты экспериментов В. Анисимова и соавт. подтвердили, что длительное лечение самок трансгенных мышей линии HER2-/neu (рецептор эпидермального фактора роста 2 типа, гиперэкспрессия которого на поверхности клеток РМЖ является признаком агрессивного типа опухоли) МФ значительно снижает частоту возникновения и размер аденокарцином [3]. Кроме того, в ходе когортного исследования в Шотландии было выявлено, что применение МФ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) снижает риск развития рака различных локализаций. Авторы проанализировали зависимость между дозами препарата, длительностью приема и снижением частоты онкологических заболеваний. Было обнаружено, что среди пациентов, использовавших МФ в течение 10 лет, уровень онкологических заболеваний был на 37% ниже (1 случай рака на 23 человека), чем у больных, принимавших препараты сульфонилмочевины и инсулин [37].

Существует несколько гипотез, объясняющих противораковый эффект МФ. Снижение концентрации инсулина и инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I), которые являются факторами роста для железистого эпителия молочной железы (МЖ) и стимулируют пролиферацию и неопластическую трансформацию клеток, долгое время считалось основным механизмом противоракового действия. Второй по важности в настоящее время считается способность МФ напрямую активировать аденозин-монофосфат-зависимую протеинкиназу (АМФК), что оказывает антипролиферативный эффект за счет угнетения клеточного цикла и белкового синтеза. Третьей точкой воздействия, возможно, является способность МФ подавлять ангиогенез и оказывать селективное токсическое действие на ростковые раковые клетки.

Известно, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия – факторы риска развития и плохого прогноза онкологических заболеваний. Замечено, что при СД2 повышается риск развития некоторых форм рака, в том числе поджелудочной железы, эндометрия, аденокарциномы печени, РМЖ [8]. Свое проканцерогенное действие инсулин реализует путем активизации сигнального пути mTOR (mammalian target of rapamycin), что запускает синтез гликогена, белков и жиров [51]. Для раковых клеток характерно нарушение механизмов, регулирующих активность mTOR, что сопровождается ускоренными темпами роста и инвазии опухоли [39]. Кроме того, увеличение концентрации ИРФ, характерное для гиперинсулинемии, также стимулирует пролиферацию раковых клеток, что обусловлено гиперэкспрессией рецептора к ИРФ-1 на их поверхности. При РМЖ это отмечается в 50% случаях [48]. Таким образом, МФ, блокируя глюконеогенез в печени и уменьшая инсулинорезистентность периферических тканей, приводит к снижению концентрации инсулина и ИРФ-1, что, в свою очередь, замедляет темпы пролиферации клеток.

Помимо снижения инсулинорезистентности, МФ, возможно, обладает прямым противоопухолевым действием. В 2001 г. Zhou и соавт. обнаружили, что МФ активирует АМФК [26], что оказывает супрессорное действие на mTOR. Активация АМФК оказывает антипролиферативное действие на нормальные и раковые клетки за счет угнетения клеточного цикла и белкового синтеза. Кроме того, активация АМФК уменьшает экспрессию HER2 в клетках РМЖ [54]. Также АМФК регулирует протеин LKB1, известный туморосупрессор [45], нарушение функции которого – частая находка в опухолях, например, в карциноме легкого и чешуйчато-клеточных карциномах. Все это может объяснять противоопухолевую активность МФ (рис. 2).

Есть данные о том, что МФ способен усиливать эффективность ХТ [8]. Так, в ходе исследования Jiralerspong и соавт. выявили, что больные РМЖ с СД2, получавшие МФ совместно с неоадъювантной (дооперационной) ХТ, имели более высокие уровни полного патоморфологического ответа, чем пациенты с СД, не получавшие МФ [27]. Сходные данные получены в результате опытов на моделях животных. В ходе одного из исследований [8] мышей, которым были имплантированы клетки РМЖ, разделили на три группы: терапию первой группы составлял МФ, второй – противоопухолевый препарат доксорубицин, в третьей группе – МФ в сочетании с доксорубицином. Изолированная терапия МФ не имела эффекта, прием доксорубицина инициировал уменьшение размеров опухоли, но позже опухоль рецидивировала. В комбинации МФ+доксорубицин отмечался пол-

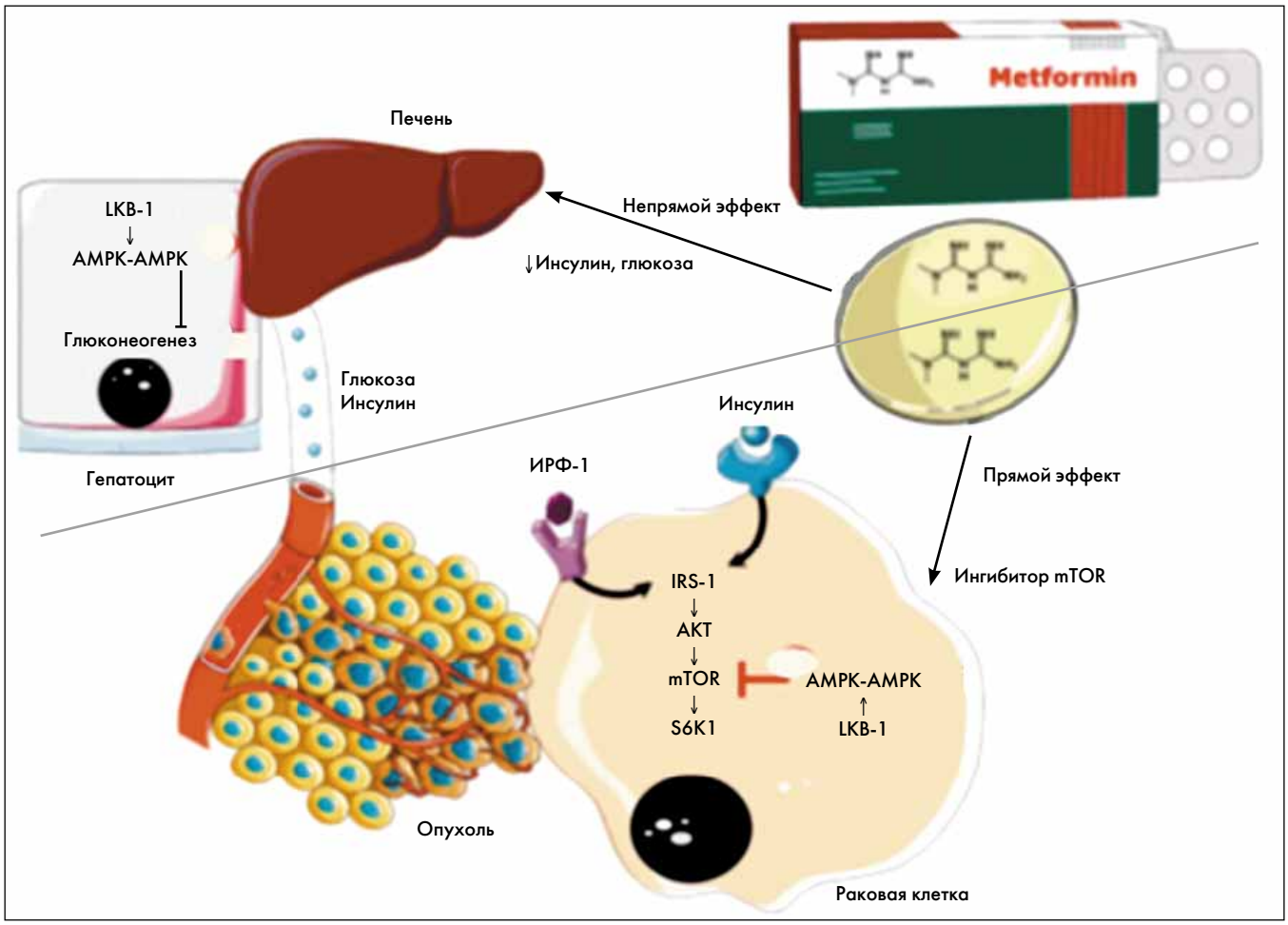

Рис. 2. Двойной эффект МФ на раковые клетки: снижение уровня инсулина и глюкозы плазмы; блокирование пути AMPK/mTOR/S6K1 и протеинов HER 1, HER 2, Src. (по Begoca Martin-Castillo, Alejandro Vazquez-Martin, Cristina Oliveras-Ferraros and Javier A. Menendez, 2010).

ный регресс опухоли и отсутствовал рецидив в течение двух месяцев.

В опытах *in vitro* МФ ингибирует пролиферацию клеток рака простаты, яичника и РМЖ. Эти эффекты, однако, проявляются при концентрациях 1–100 ммоль/л, что существенно превышает пиковые концентрации МФ в плазме пациентов, принимающих стандартные дозы препарата [4]. Было показано, что в некоторых тканях организма МФ аккумулируется в концентрациях, в несколько раз превышающих таковые в крови. Так, согласно работам Owen и соавт., в ткани печени концентрация МФ составляет 8 ммоль/л, что превышает концентрацию препарата в плазме. Это связано с тем, что печень получает большую часть крови через портальную вену, в которой концентрация МФ гораздо выше, чем в общей циркуляции. Дальнейшие исследования дадут ответ на вопрос, могут ли и другие ткани (например, ткань МЖ) аккумулировать МФ в концентрациях, необходимых для проявления противораковой активности препарата [4].

Большой интерес вызывают результаты исследований, демонстрирующих способность МФ избирательно воздействовать на раковые «ростковые клетки» (stem cells), что препятствует рецидиву рака при совместном использовании с ХТ [4] (рис. 3).

Известно, что во время ХТ количество ростковых раковых клеток увеличивается за счет присущей им резистентности к цитотоксическим препаратам. При совместном использовании традиционных схем ХТ и МФ отмечается избирательная активность бигуанида в отношении ростковых раковых клеток. За счет этого достигается полный патологический ответ и уменьшается частота рецидивов. Так, Hirsch и соавт., экспериментируя с клетками РМЖ, обнаружили, что МФ селективно токсичен для ростковых раковых клеток, которые часто бывают резистентны к стандартной ХТ. Кроме того, самая малая концентрация МФ, использованная *in vitro* на ростковых клетках (0,1 ммоль/л), значительно ниже, чем в других исследованиях, хотя она по-прежнему в 10 раз превышает концентрацию препарата в крови [20].

Еще одним свойством МФ является его способность ингибировать ангиогенез. Замечено, что прием МФ снижает уровень сосудистого фактора роста у пациентов с ожирением и СД2. Кроме того, в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность МФ не только тормозить ангиогенез, но и воспалительные процессы за счет ингибирования фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), тканевого активатора плазминогена-1 и фактора Виллебранда, возможно в результате ингибирования mTOR. Таким образом, существует немало механизмов потенциальной эффективности МФ в лечении и профилактике РМЖ [32].

Интересными представляются данные Phoenix и сотр. [40], согласно которым антипролиферативное действие МФ наиболее полно проявляется при эстрогензависимом (ЭР+) РМЖ, в то время как при эстрогеннезависимых (ЭР-) опухолях эффект отмечается

лишь частично. Объяснением этому может быть то, что, согласно данным недавних исследований, инсулин и ИРФ могут активировать эстрогеновые рецепторы клеток РМЖ даже в отсутствие самих эстрогенов [57]. Учитывая, что у женщин в постменопаузе с ожирением концентрации эстрогенов, инсулина и ИРФ-I выше, чем у женщин с нормальным ИМТ, подобное перекрестное взаимодействие между ИРФ и эстрогенами является важным дополнительным механизмом патогенеза [31].

В настоящее время в мире проводится большое количество исследований, посвященных изучению эффективности МФ в лечении онкологических заболеваний, в первую очередь РМЖ (подробная информация представлена на сайте ClinicalTrials.gov).

Учитывая, что МФ является одним из наиболее часто применяющихся препаратов с минимальным количеством побочных эффектов и относительно низкой стоимостью, не менее важным является исследование способности МФ предотвращать развитие опухолей. Так, в Италии в ходе 2 рандомизированных клинических исследований оценивалась эффективность использования МФ для профилактики РМЖ. Первое исследование под названием Plotina включало женщин в постменопаузе, в возрасте 45–74 года с окружностью талии более 88 см и хотя бы одним компонентом метаболического синдрома. Участники исследования были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала по 850 мг МФ 2 раза в день; 2-я принимала плацебо. Второе исследование проводилось в Итальянском национальном институте рака в Милане. Критерии включения и количество участников были аналогичными первому исследованию. Дополнительным фактором являлось ограничение высококалорийной пищи и увеличение потребления овощей, а также ежедневные физические нагрузки длительностью 30 минут. Участники были рандомизированы на принимающих МФ и тех, кто соблюдал диету с физическими нагрузками.

Фактором, учитывающимся в обоих исследованиях, являлась гистологическая верификация РМЖ с момента включения участников и до окончания периода наблюдения. Среди 16 тыс. женщин в постменопаузе, участвовавших в исследованиях, было выявлено 325 случаев РМЖ за 5 лет наблюдения. Кроме того, учитывались большие кардиоваскулярные события (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризирующие операции – шунтирование и баллонная ангиопластика) и внезапная смерть. Было зарегистрировано 260 случаев летальных исходов в результате кардиоваскулярных заболеваний.

Ожидается, что результаты этих исследований помогут оценить эффективность МФ в профилактике и лечении РМЖ [37].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Способность препаратов группы НПВП подавлять рост опухолей МЖ была обнаружена более 20 лет назад. Результаты исследований *in vitro* и на моделях животных показывают, что аспирин и другие НПВП, возможно, предотвращают развитие рака. В частности, ежедневный прием малых доз аспирина снижает риск развития РМЖ на 39%; эффект проявляется после 5 и более лет приема препарата [32]. Согласно результатам исследований [18, 55], медиаторы воспаления, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ФНО-α, способствуют прогрессии и ухудшают прогноз РМЖ. Известно, что с увеличением количества жировой ткани в организме концентрации ИЛ-6, ФНО, а также С-реактивного белка (С-РБ) повышаются, что позволяет рассматривать ожирение как заболевание, характеризующееся провоспалительным статусом [52]. В связи с чем применение НПВП, подавляющих активность циклооксигеназы (ЦОГ) и приводящих к торможению синтеза медиаторов воспаления, может быть эффективным в профилактике и лечении РМЖ у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением.

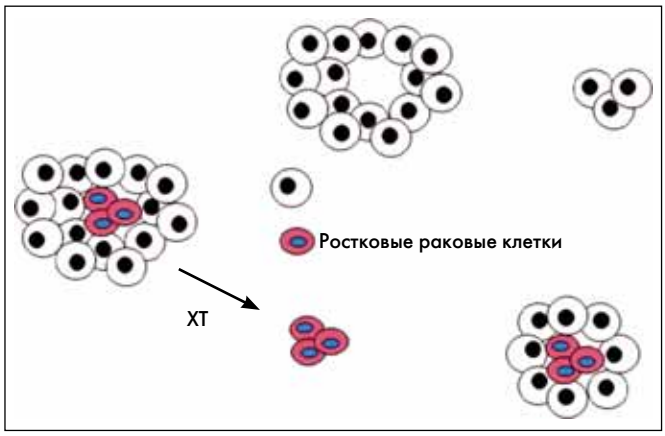

Рис. 3. Воздействие МФ на ростковые раковые клетки (по Begoca M., Alejandro V., 2010).

Выделяют два вида ферментов семейства ЦОГ. Экспрессия ЦОГ-1 происходит практически во всех органах и тканях [56], в то время как ЦОГ-2 вырабатывается лишь в плаценте, головном мозге и почках [21]. Оба фермента конвертируют превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ) G2 и ПГН2; последний является субстратом для большого количества эйкозаноидов (ПГЕ2, простациклин или ПГI2, тромбоксан А2 и др.). ПГ играют важную роль в гемостазе, функционировании почек и желудка, половой системы, развитии процесса воспаления [56, 21]. Известно, что в опухолях различных локализаций отмечается гиперактивация сигнального пути ЦОГ-2/ПГ: например, при РМЖ гиперэкспрессия ЦОГ-2 выявляется в 40% случаев, при колоректальном раке – в 85% случаев [22]. В норме в слизистой кишечника и тканях МЖ ЦОГ-2 отсутствует. Гиперэкспрессия ЦОГ-2 при РМЖ положительно коррелирует с большим размером опухоли, ускоренными темпами пролиферации, поздней стадией заболевания и гиперэкспрессией HER-2/neu, что свидетельствует об агрессивном типе опухоли [22] и по данным Ristimaki и соавт. является предиктором плохого прогноза [43]. Кроме того, согласно Crowford Y.G. и соавт., экспрессия ЦОГ в нормальной ткани МЖ может быть ранним признаком скорого развития опухоли [11].

Роль ЦОГ в канцерогенезе подтверждена в экспериментах на животных моделях. Было выявлено,

что у мышей, которым подавляли ген ЦОГ-2, РМЖ развивался в 2 раза реже, чем у мышей с активным геном ЦОГ-2. Кроме того, отмечено, что у мышей с подавленным геном ЦОГ-2 васкуляризация МЖ и экспрессия генов, ассоциированных с ангиогенезом (ген эндотелиального сосудистого фактора роста, *Flk-1* и *Flt-1*, кодирующие рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста), были значительно меньше, чем в группе мышей с активной ЦОГ, что позволяет предполагать участие ЦОГ-2 в ангиогенезе [22].

Не менее важным механизмом, за счет которого каскад ЦОГ/ПГ, возможно, способствует развитию РМЖ, является увеличение выработки эстрогенов. Гормональнозависимый РМЖ диагностируют по данным разных авторов в 60-70% [22]; кроме того, обнаружено, что концентрация 17β-эстрадиола в тканях опухоли РМЖ у женщин в постменопаузе в 10 раз превышает таковую в плазме. В связи с чем предполагают, что в развитии РМЖ важную роль могут играть эстрогены, вырабатывающиеся локально в ткани МЖ [35]. С наступлением менопаузы главным источником эстрогенов становится жировая ткань, в которой ароматаза [22] конверсирует андрогены в эстрогены; с увеличением количества жировой ткани концентрация циркулирующих эстрогенов закономерно возрастает. Установлено, что ПГЕ2 стимулирует транскрипцию гена *Cyp19*, что повышает активность ароматазы и, как следствие, синтез эстрогенов [41]. Способность НПВП влиять на активность ароматазы подтверждена экспериментально. Так, воздействие на клетки РМЖ селективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 дозозависимо снижает ароматазную активность и синтез эстрадиола [32]. В экспериментах на мышах выявлено, что у животных с подавленным геном, кодирующим ЦОГ-2, активность ароматазы в ткани МЖ значительно ниже, чем у мышей с гиперэкспрессией ЦОГ-2 [22]. Интересными представляются данные Neugut и соавт. [50], согласно которым способность НПВП предотвращать развитие РМЖ зависит от гормонально-рецепторного статуса опухоли. Так, было отмечено, что прием аспирина ассоциирован со снижением риска развития ЭР+РМЖ, но не влияет на возникновение ЭР-опухолей. Учитывая вышесказанное, регуляция активности ароматазы системой ЦОГ/ПГ может быть особенно актуальна для пациенток в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением.

Кроме того, НПВП вызывают замедление роста клеток, не экспрессирующих ЦОГ-1 и ЦОГ-2, таких как фибробласты мышиных эмбрионов [32]. Эти данные предполагают наличие не связанных с ЦОГ механизмов противоопухолевой активности НПВП. Так, Alfonso и соавт. продемонстрировали способность аспирина вызывать апоптоз клеток за счет ацетилирования белка-супрессора опухоли p53 [2]. Кроме того, предполагают, что в раковых клетках аспирин вызывает активацию митохондриальных проапоптических белков, таких как Bax и Bak и подавляет антиапоптические протеины Bcl-2 и Bcl-x; а также увеличивает проницаемость мембран митохондрий и высвобождает цитохром С, что запускает процесс апоптоза клетки [32].

Таким образом, НПВП, возможно являются препаратами, прием которых может быть эффективным в профилактике и лечении онкологических заболеваний. Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, например целекоксиба и немисулида, в связи с меньшим количеством побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно. Однако результаты некоторых исследований [22] свидетельствуют о возрастании риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ-2, связанного с их способностью снижать уровень простациклина. Многообещающими являются предложенные альтернативные пути фармакологического воздействия, лишенные этих недостатков, как, например, блокирование синтеза ПГЕ2 или его рецепторов [7].

В то же время, результаты эпидемиологических исследований влияния НПВП на риск развития РМЖ противоречивы. Согласно данным некоторых исследований [19, 28], прием аспирина снижает риск развития РМЖ; другие [34, 24] подобного эффекта не выявляют. Результаты крупного мета-анализа 38 исследований, включающих в общей сложности 2 788 715 человек, принимавших неселективные ингибиторы ЦОГ-2 (аспирин и ибупрофен) за период 1966–2008 гг., подтверждают способность НПВП снижать риск развития РМЖ [49].

Учитывая широкое применение НПВП в различных отраслях медицины, поиск механизмов, посредством которых препараты данной группы могут снижать риск возникновения и, возможно, прогрессирования РМЖ и способов устранения побочных эффектов, особенно актуален.

Витамин D

Долгое время основной функцией биологически активной формы витамина D – 1α,25$(OH)_2D_3$ (D_3) считалась регуляция фосфорно-кальциевого обмена, однако в последние годы появились данные, указывающие на его способность оказывать противораковое действие. Так, было отмечено снижение частоты колоректального рака, рака простаты и РМЖ среди тех, кто не испытывает дефицита в инсоляции и потреблении витамина D [30].

Информация о влиянии витамина D на процессы канцерогенеза противоречива, однако существуют данные о его способности ингибировать клеточную пролиферацию, инвазию, метастазирование и ангиогенез, а также активировать апоптоз и дифференцировку клеток [13]. Согласно результатам исследований, недостаток инсоляции, и, следовательно, снижение выработки витамина D в коже, положительно коррелирует с частотой РМЖ и смертностью от этого заболевания [53]. У женщин с плазменной концентрацией витамина D более 50 нг/мл риск заболеть РМЖ на 50% ниже, чем при концентрации менее 30 нг/мл [5]. Кроме того, выявлено, что у женщин с РМЖ концентрация витамина D в крови ниже, чем у здоровых; также было показано, что пациентки с ранними стадиями заболевания имеют более высокие концентрации витамина в крови, чем больные с поздними стадиями и костными

метастазами, что позволяет предполагать протективный эффект витамина D в отношении РМЖ [25]. Shin и сотр. выявили, что среди пациенток с уровнем витамина D менее 20 нг/мл чаще развиваются метастазы и частота летальных исходов на 73% выше [47]. Отмечено, что при наиболее агрессивном типе РМЖ – так называемом трехнегативным – выявляют низкие уровни витамина D [42]. Низкие концентрации витамина D при постановке диагноза ассоциированы с плохим прогнозом и меньшей выживаемостью, особенно у женщин в постменопаузе. Прием препаратов кальция и целевой уровень витамина D, по некоторым данным, снижают риск развития РМЖ у женщин в пременопаузе, информация о пациентках в постменопаузе противоречива [17]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что дефицит витамина D повышает риск развития РМЖ, а также предрасполагает к более агрессивному гистологическому типу заболевания. В то же время, другие исследования не подтверждают взаимосвязи между уровнем витамина D и риском развития РМЖ, кроме того, прием препаратов кальция и витамина D, согласно некоторым данным, не препятствует развитию карциномы МЖ [10].

Интересными представляются результаты популяционного исследования, проведенного пакистанскими учеными [23], в ходе которого участников разделили на две группы – основную составили пациентки с верифицированным диагнозом РМЖ, вторую – здоровые женщины. 70% женщин обеих групп имели ИМТ более 25, у 28% пациенток ИМТ превышал 30. Было выявлено, что средняя концентрация витамина D в крови в основной группе составляла 9,3 нг/мл, в группе контроля – 14,9 нг/мл. Дефицит витамина D отмечался у 95,6% основной группы и 77% контроля. Ни у одной из пациенток с РМЖ не было выявлено нормального уровня витамина D. Зависимости характеристик опухоли (стадия, гистология, степень дифференцировки, гормональный статус) от концентрации витамина D в крови выявлено не было.

Известно, что факторами риска развития дефицита витамина D являются ожирение, недостаточное его потребление с пищей, темный цвет кожи, недостаток инсоляции и пожилой возраст. Для поддержания физиологических концентраций кальция и фосфора в организме необходим строго определенный уровень D_3. Основным местом синтеза D_3 являются почки, в которых присутствует митохондриальный фермент CYP27B1. Ключевым регулятором тканеспецифичного синтеза активной формы витамина является концентрация 25(OH)D [46]. При чрезмерном увеличении концентрации D_3 происходит активация фермента CYP24A1, который переводит D_3 в биологически неактивные формы [15]. Недавно стало известно, что помимо почек конвертировать циркулирующий 25(OH)D в $1\alpha,25(OH)_2D_3$ способны некоторые другие органы и ткани, включая ткань МЖ.

Свое биологическое действие D_3 оказывает, связываясь со специфическим ядерным рецептором, который регулирует экспрессию более 200 генов, контролирующих не только обмен кальция и фосфора, но и процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [46]. Кроме того, было обнаружено два рецептора D_3 на поверхности клеток: мембранный рецептор к D_3 и «мебраноассоциированный стероид связывающий протеин быстрого ответа» ($1,25D_3$-MARRS) [14]. В норме иммуногистохимическим методом в ткани МЖ выявлено наличие рецептора D_3. На животных моделях продемонстрировано, что витамин D играет важную роль в развитии и функционировании МЖ. Так, Zinser и соавт. в опытах на мышах с нокаутированным геном рецептора D_3 выявили, что длина и ветвление млечных протоков у таких животных больше, а также ответ клеток эпителия МЖ на введение экзогенных эстрогенов и прогестерона выражен значительно сильнее, чем у группы контроля [58]. Эти данные позволяют предположить, что D_3 подавляет процессы пролиферации в МЖ. Кроме того, Zinser и соавт. показали, что у мышей с отсутствием гена рецептора D_3 замедлена постлактационная инволюция МЖ и апоптоз клеток железистого эпителия.

Способность D_3 влиять на пролиферацию клеток продемонстрирована в нескольких исследованиях. Так, обработка раковых клеток D_3 приводила к изменению экспрессии протеинов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла [13]. В частности, D_3 и его аналоги повышают выработку ингибиторов циклин-зависимой киназы p21 и p27, останавливающих клеточный цикл, и блокируют онкопротеин c-Myc, что также сопровождается замедлением пролиферации. Кроме того, D_3 активизирует ген *BRCA1*, ответственный за репаративные процессы в клетке. Не менее важной является способность D_3 снижать экспрессию ароматазы, что может замедлять рост ЭР+РМЖ [46]. Подобный эффект может быть особенно актуален для пациенток в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением.

Дефицит витамина D приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной иммобилизации кальция из костей, что повышает риск развития остеопороза. У пациенток с дефицитом витамина D чаще развивается остеопороз в результате медикаментозной менопаузы и ХТ, особенно ингибиторами ароматазы [38], что негативно влияет на качество жизни. Таким образом, пациентки при выявлении РМЖ нуждаются в мониторинге уровня витамина D в крови и проведении остеоденситометрии.

Оптимальный уровень витамина D для профилактики развития РМЖ и рецидива РМЖ до сих пор не определен. Изучение механизмов возможного противоракового действия витамина D во многом – задача будущих исследований.

Заключение

Известно, что онкологические заболевания полиэтиологичны, что существенно усложняет проведение профилактических мероприятий. Кроме того, факторы риска развития рака многих локализаций в настоящее время до конца не изучены. В отношении РМЖ ситуация обратная. На сегодняшний день известно, что избыточная масса тела и ожирение у женщин в постменопаузе являются факторами риска развития заболевания и ухудшают прогноз. С учетом того, что РМЖ – самое распространенное онколо-

гическое заболевание в мире, а количество людей, страдающих ожирением, ежегодно увеличивается, проведение профилактических мероприятий, направленных в первую очередь на борьбу с избыточной массой тела, крайне актуально. В то же время не менее важным является изучение протективных свойств в отношении канцерогенеза таких широко применяемых и доступных препаратов, как МФ, НПВП и витамин D. На сегодняшний день информация об эффективности данных препаратов противоречива. В связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований, которые дадут ответ на вопрос о возможности использования новых средств для профилактики и лечения РМЖ.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.) Эндокринология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2009: 209.
2. Alfonso LF, Srivenugopal KS, Arumugam TV, Abbruscato TJ, Weidanz JA, Bhat GJ. Aspirin inhibits camptothecin-induced p21CIP1 levels and potentiates apoptosis in human breast cancer cells. International Journal of Oncology. 2009; 34(3): 597–608.
3. Anisimov VN. Metformin for aging and cancer prevention. Aging. 2010; 2(11): 760–774.
4. Begoca MC, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C and Menendez JA. Metformin and cancer Doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. Cell Cycle. 2010; 9(6): 1057–1054.
5. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25 hydoxyvitamin D and 1,25 hydroxyvitamin D and risk of breast cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2005; 14: 1991–1997.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. The New England Journal of Medicine. 2003; 348: 1625–1638.
7. Chang SH, Liu CH, Conway R, Han DK, Nithipatikom K, Trifan OC, Lane TF, Hla T. Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004; 101: 591–596.
8. Chong CR and Chabner BA. Mysterious Metformin. Oncologist. 2009; 14(12): 1178–1181.
9. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. Journal of Clinical Oncology. 2002; 20: 1128–1143.
10. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, Rossouw J, Lane D, O'Sullivan MJ, Yasmeen S, Hiatt RA, Shikany JM, Vitolins M, Khandekar J, Hubbell FA. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. Journal of the National Cancer Institite. 2008; 100: 1581–1591.
11. Crawford YG, Gauthier ML, Joubel A, Mantei K, Kozakiewicz K, Afshari CA, Tlsty TD. Histologically normal human mammary epithelia with silenced p16(INK4a) overexpress COX-2, promoting a premalignant program. Cancer Cell. 2004; 5: 263–273.
12. Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, et al. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. International Journal of Cancer. 2002; 98: 279–283.
13. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Natural Reviews Cancer. 2007; 7: 684–700.
14. Dormanen MC, Bishop JE, Hammond MW, Okamura WH, Nemere I, Norman AW. Nonnuclear effects of the steroid hormone 1 alpha,25(OH)2-vitamin D3: analogs are able to functionally differentiate between nuclear and membrane receptors. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1994; 201: 394–401.
15. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science. 1988; 240: 889–895.
16. Ewertz M, Jensen M-B, Gunnarsdóttir KA, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2011; 29: 25–31.
17. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxy vitamin D levels in early breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009; 27: 3757–63.
18. Grano M, Mori G, Minielli V, Cantatore FP, Colucci S, Zallone AZ. Breast cancer cell line MDA-231 stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in human osteoclasys. Boichemical and Biophysical Research Communications. 2000; 270: 1097–1100.
19. Harris RE, Kasbari S, Farrar WB. Prospective study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. Oncology Reports. 1998; 6(1): 71–73.
20. Hirsch AH, Iliopoulos D, Tsichlis NP and Struhl K. Metformin Selectively Targets Cancer Stem Cells, and Acts Together with Chemotherapy to Block Tumor Growth and Prolong Remission. Cancer Research. 2009; 69(19): 7507–7511.
21. Herschman HR. Prostaglandin synthase. Biochimica et Biophysica Acta. 1996; 1299: 125–140.
22. Howe LR. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. Breast Cancer Research. 2007; 9(4): 210.
23. Imtiaz S, Siddiqui N, Raza SA, Loya A, Muhammad A. Vitamin D deficiency in newly diagnosed breast cancer patients. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012; 16(3): 409–413.
24. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. Journal of the National Cancer Institute. 2007; 99(8): 608–615.
25. Janowsky EC, Lester GE, Weinberg CR, Millikan RC, Schildkraut JM, Garrett PA, Hulka BS. Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. Public Health Nutrition. 1999; 2: 283–291.
26. Jiralesprong S, Gonzalez-Angulo AM, Hung MC Expanding the arsenal: metformin for the treatment of triple-negative breast cancer? Cell Cycle. 2009; 8(17): 2682.
27. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009; 27(20): 3297–3302.
28. Johnson TW, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use with breast cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2002; 11(12): 1586–1591.
29. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T, Matsuzava Y. Selective supressionof endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. Circulation Research. 2004; 94: 27–31.
30. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Viatmin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007; 85: 1586–91.
31. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. Endocrine-Related Cancer. 2006; 13: 179–292.
32. Macciò A, Madeddu C. Obesity, Inflammation, and Postmenopausal Breast Cancer: Therapeutic Implications. Scientific World Journal. 2011; 11: 2020–2036.
33. Majed B, Moreau T, Senouci K, et al. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? Breast Cancer Research and Treatment. 2008; 111: 329–342.
34. Marshall SF, Bernstein L, Anton-Culver H, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk by stage and hormone receptor status. Journal of the National Cancer Institute. 2005; 97(11): 805–812.
35. Martinez J, Cifuentes M. Adipose Tissue and Desmoplastic Response in Breast Cancer. Breast Cancer – Carcinogenesis, Cell Growth and Signalling Pathways. 2011, InTech: 447–456.
36. Mawer EB, Walls J, Howell A, Davies M, Ratcliffe WA, Bundred NJ. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D may be related inversely to disease activity in breast cancer patients with bone metastases. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997; 82: 118–122.
37. Muti P, Berrino F, Krogh V, Villarini A, Barba M, Strano S, Blandino G. Metformin, diet and breast cancer An avenue for chemoprevention. Cell Cycle. 2009; 8(16): 2661–2661.
38. Napoli N, Vattikuti S, Ma C, Rastelli A, Rayani A, Donepudi R, et al. High prevalence of low vitamin D and musculoskeletal complaints in women with breast cancer. The Breast Journal. 2010; 16: 609–16.
39. Petroulakis E, Mamane Y, Le Bacquer O, Shahbazian D, Sonenberg N. mTOR signaling: implications for cancer and anticancer therapy. British Journal of Cancer. 2006; 94: 195–9.
40. Phoenix KN, Vumbaca F, Claffey KP. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERα negative MDA-MB-435 breast cancer model. Breast Cancer Research and Treatment. 2009; 113(1): 101–111.
41. Prosperi JR, Robertson FM. Cyclooxygenase-2 directly regulates gene expression of P450 Cyp19 aromatase promoter regions pII, pI.3 and pI.7 and estradiol production in human breast tumor cells. Prostaglandins and Other Lipid Mediators. 2006; 81: 55–70.
42. Rainville C, Khan Y, Tisman G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. Cases Journal. 2009; 2: 83–90.
43. Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, Joensuu H, Isola J. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. Cancer Research. 2002; 62: 632–635.
44. Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: An exploratory analysis from the ATAC trial. Journal of Clinical Oncology. 2010; 28: 3411–3415.

45. Shackelford DB, Shaw RG. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression. Nature Reveiws cancer. 2009; 9(8): 563–675.
46. Shao T, Klein P and Grossbard ML. Vitamin D and Breast Cancer. Oncologist. 2012; 17(1): 36–45.
47. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willet WC. Intake of dairy products, calcium and vitamin D and risk of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2002; 94: 1301–11.
48. Slattery ML, Sweeney C, Wolff R, et al. Genetic variation in IGF1, IGFBP3, IRS1, IRS2 and risk of breast cancer in women living in Southwestern United States. Breast Cancer Research and Treatment. 2007; 104(2): 197–209.
49. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2008; 100(20): 1439–1447.
50. Terry MB, Gammon MD, Zhang FF, Tawfik H, Teitelbaum SL, Britton JA, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ, Neugut AI. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk. Journal of the American Medical Association. 2004; 291: 2433–2440.
51. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. Circulation Research. 2007; 100: 328–41.
52. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. British Journal of Nutrition. 2004; 92(3): 347–55.
53. Van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. European Journal of Cancer Prevention. 2009; 18: 458–75.
54. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. Cell Cycle. 2009; 8(1): 88–96.
55. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley LE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insukin action, and insulin secretion. Obesity Research. 2001; 9: 414–417.
56. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. Oncogene. 1999; 18: 7908–7916.
57. Yee D, Lee AV. Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer. Journal Mammary Gland Biology and Neuplasia. 2000; 5: 107–115.
58. Zinser G, Packman K, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation alters mammary gland morphogenesis. Development. 2002; 129: 3067–3076.

Трошина Е.А.	д.м.н., проф., зав отд. терапии и патологии метаболизма, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: troshina@inbox.ru
Румянцев П.О.	д.м.н., ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: rumyantsev@endocrincentr.ru
Алташина М.В.	аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: alt-mar@mail.ru
Плохая А.А.	к.м.н., ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: plokhaya@bk.ru