

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 4

№4

Том 15

2022



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.152>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Концентрация метаболита витамина D – 25(OH)D3 как предиктор прогрессирования рака молочной железы

Фролова Д.Е.¹, Лапочкина Н.П.¹, Громова О.А.², Торшин И.Ю.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметьевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Россия)

² ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук» (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Прогноз прогрессирования рака молочной железы (РМЖ) важен для своевременной коррекции терапии пациенток.

Цель: оценить влияние дефицита метаболита витамина D3 – 25(OH)D3 в сыворотке крови на прогрессирование РМЖ.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное контролируемое исследование. Представлены результаты обследования 67 женщин 29–48 лет с гистологически верифицированным РМЖ и дефицитом витамина D. Пациентки разделены на две группы: основная группа – 34 женщины, получающие препарат витамина D, группа сравнения – 33 пациентки, не принимающие препарат витамина D.

Результаты. Показано, что уровень 25(OH)D3 менее 18,9 нг/мл достоверно ассоциирован с выраженной прогрессией РМЖ, независимо от молекулярного подтипа опухоли. Разработаны дополнительные критерии, позволяющие прогнозировать прогрессирование РМЖ.

Заключение. Для выявления вторичных изменений (наличие отдаленных метастазов у больных РМЖ) и улучшения наблюдения за пациентками рекомендуется привлекать дополнительные методы диагностики и определять промежуточный метаболит витамина D – 25(OH)D3 в периферической крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Витамин D, промежуточный метаболит витамина D, 25(OH)D3, рак молочной железы.

Статья поступила: 08.09.2021 г.; в доработанном виде: 22.09.2022 г.; принята к печати: 28.10.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-21-00154 «Разработка методов прогноза свойств фармакологических препаратов по их молекулярной структуре с помощью теории топологического анализа хемографов»), ФИЦ ИУ РАН.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Фролова Д.Е., Лапочкина Н.П., Громова О.А., Торшин И.Ю. Концентрация метаболита витамина D – 25(OH)D3 как предиктор прогрессирования рака молочной железы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (4): 472–477. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.152>.

Concentration of vitamin D metabolite – 25(OH)D3 as a predictor of breast cancer progression

Frolova D.E.¹, Lapochkina N.P.¹, Gromova O.A.², Torshin I.Yu.²

¹ Ivanovo State Medical Academy (8 Sheremetyevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia)

² Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Background. Prediction of breast cancer (BC) progression is important for the timely correction of patient therapy.

Objective: to assess a relationship between BC progression and degree of vitamin D deficiency.

Material and methods. A retrospective controlled study was performed. The results of examining 67 women aged 29–48 years with histologically verified BC and vitamin D deficiency are presented. All patients were divided into two groups: the main group – 34 women administered with vitamin D, comparison group – 33 patients not taking vitamin D.

Results. It was shown that 25(OH)D3 level less than 18.9 ng/ml was significantly associated with prominent disease progression, regardless of the tumor molecular subtype. Additional criteria were developed allowing to predict BC progression.

Conclusion. In order to detect secondary changes (distant metastases in BC patients) and improve patient monitoring, it is recommended to use additional diagnostic methods and determine the intermediate metabolite of vitamin D – 25(OH)D3 in peripheral blood.

KEYWORDS

Vitamin D, vitamin D intermediate metabolite, 25(OH)D3, breast cancer, BC.

Received: 08.09.2021; **in the revised form:** 22.09.2022; **accepted:** 28.10.2022

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-21-00154 “Development of methods for predicting the properties of pharmacological preparations based on their molecular structure using the theory of topological analysis of chemographs”), FRC IU RAS.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Frolova D.E., Lapochkina N.P., Gromova O.A., Torshin I.Yu. Concentration of vitamin D metabolite – 25(OH)D3 as a predictor of breast cancer progression. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (4): 472–477 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.152>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Ежегодно среди 2,3 млн установленных во всем мире диагнозов злокачественных новообразований рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым у женщин и ведущей причиной смертности от злокачественного процесса [1]. Поскольку за последние 20 лет понимание рака расширилось, изменение образа жизни и эффективные программы скрининга, а также новые виды лечения привели к прогрессу в профилактике и лечении злокачественных опухолей [2].

Витамины, в частности витамин D, играют ключевую роль в патофизиологии злокачественных новообразований, в т.ч. и РМЖ. Биологически наиболее активный метаболит витамина D – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)D3) является высокоактивным лигандом, который с помощью рецептора витамина D (англ. vitamin D receptor, VDR) индуцирует изменения в эпигеноме как здоровых, так и опухолевых клеток и таким образом влияет на их транскриптом. Поскольку быстрорастущие иммунные и раковые клетки используют одни и те же пути и гены для контроля своей пролиферации, дифференцировки и апоптоза, не удивительно, что передача сигналов витамина D изменяет эти процессы и в опухолевых клетках [3].

Исследования влияния витамина D на раковые клетки молочной железы показали, что его потребление увеличивает дифференцировку и апоптоз в этих клетках – эффект, который вполне сопоставим с противоопухолевой активностью таких агентов, как антрациклины, таксаны и тамоксифен [4].

В последнее время широко анализируются вопросы о влиянии низкого уровня витамина D на возрастание риска развития рака, а также различных патологических процессов в организме и смерти [5]. Многие исследователи приводят данные о том, что этот нутриент подавляет процесс гликолиза, который необходим опухолевым клеткам для энергетического баланса, роста и выживания. Блокируя гликолитические ферменты, витамин D существенно снижает потребление глюкозы, активирует апоптоз, таким образом уменьшая жизнедеятельность раковых клеток [6]. Отмечается высокая распространенность его недостаточности у большей части пациенток с впервые выявленным РМЖ. Дефицит или недостаточность витамина D может быть патофизиологически связана с развитием или прогрессированием заболевания [7]. Полученные результаты дают основание продолжить исследования противоопухолевого действия витамина D при прогрессировании РМЖ.

Цель – оценить влияние дефицита метаболита витамина D – 25(OH)D3 в сыворотке крови на прогрессирование РМЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Дизайн исследования / Study design

Выполнено ретроспективное контролируемое исследование, в основу которого положен анализ наблюдений за больными РМЖ, получавшими лечение в ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» с 2018 по 2020 гг. В исследование включены 67 женщин в возрасте от 29 до 48 лет с гистологически верифицированным РМЖ и дефицитом витамина D.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ В мире ежегодно диагностируется более 1 млн случаев рака молочной железы (РМЖ)
- ▶ Витамин D – не только регулятор кальциево-фосфорного обмена, но и стероидный гормон, воздействующий на различные ткани и органы
- ▶ Существенным представляется анализ влияния дефицита/недостаточности витамина D на течение РМЖ

Что нового дает статья?

- ▶ Представлены результаты обследования 67 женщин 29–48 лет с гистологически верифицированным РМЖ и гиповитаминозом D
- ▶ Показано, что уровень 25(OH)D ниже 18,9 нг/мл достоверно ассоциирован с выраженной прогрессией РМЖ независимо от молекулярного подтипа опухоли
- ▶ Разработаны дополнительные критерии, позволяющие прогнозировать прогрессирование РМЖ

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Снижение уровня 25(OH)D3 в сыворотке крови менее 18,9 нг/мл – прогностический маркер прогрессии РМЖ различных молекулярных подтипов
- ▶ Для выявления вторичных изменений у больных РМЖ рекомендуется определять уровень 25(OH)D3 в периферической крови

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ More than 1 million cases of breast cancer (BC) are diagnosed in the world annually
- ▶ Vitamin D is not only a regulator of calcium-phosphorus metabolism, but also a steroid hormone that affects various tissues and organs
- ▶ It seems essential to analyze the effect of vitamin D deficiency/insufficiency during BC

What are the new findings?

- ▶ The results of examining 67 women aged 29–48 years old with histologically verified BC and hypovitaminosis D are presented
- ▶ It was shown that 25(OH)D level less than 18.9 ng/ml is significantly associated with prominent BC progression, regardless of tumor molecular subtype
- ▶ Additional criteria were developed allowing to predict BC progression

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Decreased serum 25(OH)D3 level below 18.9 ng/ml is a prognostic marker for BC progression of various molecular subtypes
- ▶ To identify secondary changes in BC patients, it is recommended to determine the peripheral blood 25(OH)D3 level

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Использовались следующие критерии включения:

- возраст старше 18 лет и моложе 50 лет;
- наличие злокачественного новообразования молочной железы, подтвержденное результатами клинического обследования, ультразвукового исследования (УЗИ), маммографии, гистологического заключения.

Критериями исключения являлись:

- наличие в анамнезе заболеваний, сопровождающихся дефицитом витамина D;
- психические расстройства;
- острые инфекционные заболевания;
- острые стадии хронических воспалительных процессов;
- период беременности и лактации.

Группы пациенток / Groups of patients

Самой молодой пациентке (n=1; 1,49%) было 29 лет, возраст большей части больных (n=66; 98,51%) составлял 46–48 лет. Пациентки были разделены на две группы. Основная группа (n=34) включала пациенток, которым выполнено специализированное противоопухолевое лечение РМЖ согласно клиническим рекомендациям [8]. Женщины этой группы принимали препараты витамина D (действующее вещество – холекальциферол, водный раствор) в дозе 4000 МЕ/сут в течение 6 мес. В группу сравнения (n=33) вошли пациентки с РМЖ, которые получали такое же комплексное лечение, но не принимали препараты витамина D.

Методы исследования / Study methods

Всем пациенткам проводили рентгеновскую маммографию в двух проекциях на аппарате цифровой маммографии Senographe (GE Healthcare, США), УЗИ молочных желез и регионарной зоны лимфатического оттока на аппарате экспертного класса Logiq 9 (GE Healthcare, США). Выполняли трепанобиопсию опухоли молочной железы с гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями с определением рецепторного статуса, наличия онкогена – рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (англ. Human

epidermal growth factor receptor 2, Her2/neu). Уровень промежуточного метаболита витамина D – 25(OH)D3 в периферической крови определяли с помощью хемилюминесцентного метода у всех пациенток трижды: в исходном состоянии (до лечения, 1-й визит), через 6 мес (2-й визит) и через 12 мес (3-й визит).

Этические аспекты / Ethical aspects

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям, а также сопоставимым нормам этики. Все пациентки до начала исследования подписали информированное добровольное согласие. Дизайн исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 1 от 17 января 2018 г.).

Статистический анализ / Statistical analysis

Данные обрабатывали с использованием методов математической статистики: проводили расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез на основе параметрических и непараметрических критериев.

Для сравнения прогнозируемой и наблюдаемой частот встречаемости исследуемых признаков использовали критерии χ^2 , Вилкоксона–Манна–Уитни и t-тест Стьюдента. Числовые показатели представлены в виде среднего арифметического и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$), рассчитанных с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Анализ предикторов (клинических и биохимических) прогрессирования РМЖ, в т.ч. концентрации 25(OH)D3, выполняли с использованием ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Стадия I РМЖ определена у 20 (29,85%) больных, IIa – у 37 (55,22%), IIb – у 2 (2,98%), IIIa – у 1 (1,49%), IIIb – у 7 (10,46%), стадия IV не встречалась. Лечение носило преимущественно комплексный характер и включало (нео)адьювантную полихимиоте-

рапию, радикальную мастэктомию, послеоперационную лучевую терапию, таргетную и гормонотерапию.

По гистологическому строению преобладал инфильтрирующий дольковый рак – 89,55%, протоковый рак отмечен в 8,95% случаев, «редкие» гистологические РМЖ – в 1,49%. У пациенток основной группы чаще встречались агрессивные молекулярные подтипы опухолей: Her2/neu-положительный РМЖ – у 11 (32,35%), трижды негативный (англ. Triple-negative, Trip.neg) – у 13 (38,23%).

В исследованной выборке прогрессия заболевания была выявлена в 4 (5,97%) случаях. При анализе 42 показателей состояния, собранных в ходе исследования, установлено, что пациентки существенно различались по 10 клиническим и биохимическим показателям (табл. 1).

Показатель уровня 25(ОН)D3 снижался на 3-м визите, что явилось наиболее сильным предиктором прогрессирования опухоли: уровень 25(ОН)D3 не более 18,9 нг/мл на 3-м визите выявлен у 100% пациенток с прогрессией РМЖ и только у 16% без прогрессии. Следует отметить, что содержание 25(ОН)D3 в периферической крови перед началом прогрессирования заболевания снижалось вне зависимости от приема препаратов витамина D, результатов гистологического исследования опухоли и молекулярных подтипов РМЖ.

Выполнен ROC-анализ, по результатам которого было показано, что при концентрации 25(ОН)D3 менее 18,9 нг/мл диагностируется прогрессирование заболевания. Специфичность и чувствитель-

ность данного предиктора составили 77,3% и 100% соответственно, площадь под кривой (англ. area under curve, AUC) – 0,914 (рис. 1).

Вторым наиболее информативным предиктором стал показатель биолуминесценции – тангенс (Tg) угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности (на 2-м визите), который отражает антиоксидантный статус пациенток: Tg свыше –30 ед. был определен на 2-м визите у всех больных с прогрессией РМЖ (100%) и ни у одной пациентки без прогрессии заболевания (0%).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Наиболее информативные показатели – уровни 25(ОН)D3 на 3-м визите и Tg на 2-м визите являются биохимическими параметрами, измерение которых инвазивно, т.к. требует отбора проб крови. Многие из менее информативных показателей (см. табл. 1) получены при физикальном обследовании пациенток и при анализе анамнеза жизни (неинвазивно).

Пациентки с прогрессированием опухоли отличались так называемым гиперэстрогеновым фенотипом, включающим наличие предменструального синдрома (ПМС), обильных и длительных менструаций, чистую кожу при отсутствии акне, а также локализацией опухоли слева (см. табл. 1). Гиперэстрогеновый профиль у них усугубляется при регулярном потреблении пива и алкоголя (был установлен тренд, $p=0,0738$). Эстрогены являются активато-

Таблица 1. Показатели, отличающие пациенток с прогрессированием рака молочной железы (РМЖ) от больных со стабильным состоянием

Table 1. Parameters distinguishing progression vs. stable breast cancer (BC) patients

Показатель / Parameter	Прогрессия РМЖ / BC progression (n=4)	Стабильные / Stable (n=63)	p
Уровень 25(ОН)D3, нг/мл*** / 25(ОН)D3 level, ng/mL ***	17,10±1,55	43,10±23,48	0,0011
Биолуминесценция, Tg мВ/с** / Bioluminescence, Tg mV/s**	–28,25±1,77	–41,32±9,84	0,0090
Предменструальный синдром, % / Premenstrual syndrome, %	100,0	75,0	0,0181
Менструации болезненные, длительные, обильные, % / Menstruation painful, prolonged, profuse, %	100,0	87,0	0,0211
Акне, % / Acne, %	0,0	6,0	0,0224
Локализация опухоли слева, % / Left-sided tumor, %	100,0	55,0	0,0230
Высокий уровень стресса, % / High stress level, %	100,0	80,0	0,0241
Биолуминесценция S, мВ×с** / Bioluminescence S, mV×s**	797±37	934±146	0,0245
Биолуминесценция I _{max} , мВ** / Bioluminescence I _{max} , mV**	4,15±0,71	6,66±1,17	0,0255
Биолуминесценция I _{max} , мВ* / Bioluminescence I _{max} , mV*	734±72	902±132	0,0498
Длительность менструации, сут / Duration of menstruation, days	7,00±1,00	5,43±1,38	0,0516
Уровень 25(ОН)D3, нг/мл** / 25(ОН)D3 level, ng/mL**	27,06±6,67	41,42±23,87	0,0532
Биолуминесценция Tg, мВ/с* / Bioluminescence Tg, mV/s*	–25,50±4,95	–34,32±8,99	0,0698
Голубые или серые глаза, % / Blue or gray eyes, %	100,0	65,0	0,0734
Потребление пива и алкоголя, % / Beer and alcohol consumption, %	67,0	21,0	0,0738

Примечание. Показатели упорядочены по убыванию информативности, т.е. по возрастанию статистической значимости различий (p) между группами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. S – светосумма за 30 с; I_{max} – значение максимальной интенсивности перекисного окисления липидов за все время измерения; Tg – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость реакций обрыва свободнорадикальных процессов и являющийся показателем активности антиоксидантной системы со знаком (–). * 1-й визит; ** 2-й визит; *** 3-й визит.

Note. The parameters are sorted in descending order of informativeness, i.e., in order of increasing statistical significance of inter-group differences (p). Statistically significant differences are highlighted in bold. S – the light sum within 30 s; I_{max} – the magnitude of the maximum intensity of lipid peroxidation within the entire measurement time; Tg – tangent of the angle of signal decay after reaching the maximum intensity, which characterizes the rate of termination reactions of free radical processes being an indicator of (–) antioxidant system activity. * Visit 1; ** Visit 2; *** Visit 3.

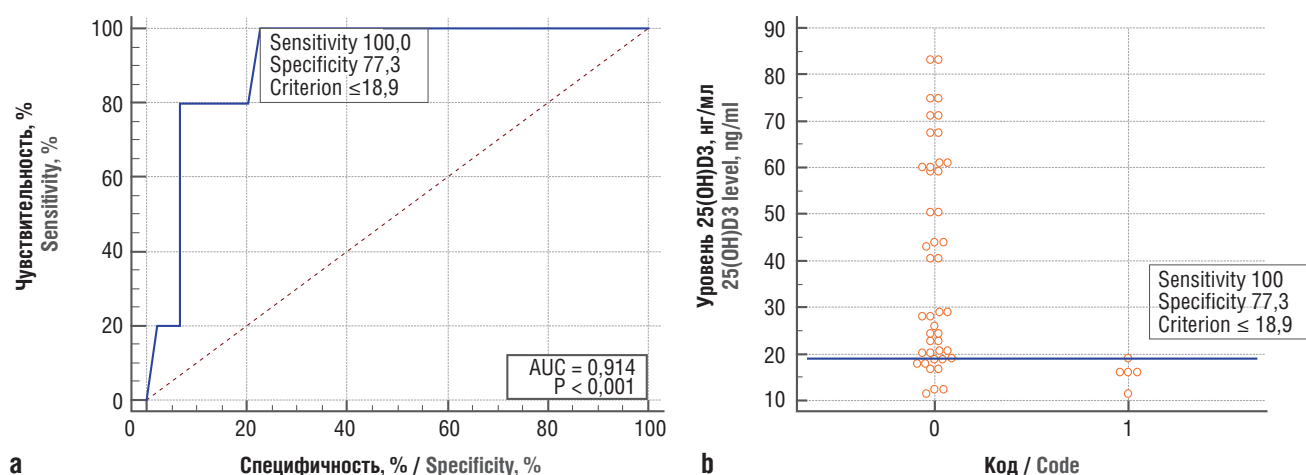


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа содержания промежуточного метаболита витамина 25(OH)D3 в крови больных раком молочной железы (a, b)

Figure 1. ROC-analysis data for serum 25(OH)D3 intermediate metabolite level in breast cancer patients (a, b)

рами пролиферативных процессов, особенно в эстрогенозависимых тканях, в т.ч. в молочных железах и яичниках. Давно известно, что хронический прием алкоголя вызывает гиперэстрогенизм даже у мужчин [9].

У пациенток с прогрессированием опухоли был серый или голубой, но не карий цвет глаз. Хотя данное наблюдение являлось трендом ($p=0,0734$), оно имеет физическое обоснование. Известно, что цвет радужной оболочки глаз ассоциирован с наличием определенных нуклеотидных вариантов генов, кодирующих цитохромы P450, таким образом, ассоциация между цветом глаз и риском прогрессирования опухолевых заболеваний имеет генетическую природу. В частности, у обследуемых с глазами голубого цвета наличие варианта цитохрома CYP2D6-EM соответствует повышенному риску развития опухолей [10].

Установление связи между цветом радужной оболочки глаза и риском прогрессии РМЖ является новым наблюдением, неизвестным в научной литературе по данному вопросу. Поэтому оно указывает на необходимость проведения более масштабных исследований. Наша работа ограничена тем, что число пациенток с прогрессией РМЖ и определенным цветом глаз было весьма мало, и даже не удалось показать статистически достоверные ассоциации между цветом глаз и прогрессией РМЖ.

Сочетания перечисленных физических и анамнестических признаков являются более важными и информативными предикторами, чем наличие каждого из признаков по отдельности. Так, сочетание 8 информативных физических/анамнестических признаков (отсутствие акне, высокий уровень стресса, предменструальный синдром, длительные менструации – 6 и более дней, болезненные и обильные менструации, локализация опухоли слева, голубой или серый цвет глаз) встречалось у всех пациенток с прогрессией (100%) и только у 3 из 67 больных без прогрессии (4%). Следовательно, наличие сочетания этих 8 признаков соответствует крайне высокому риску прогрессирования опухоли. Хотя по отдельности некоторые из признаков были ассоциированы с прогрессией РМЖ только как тренд (голубой или серый цвет глаз, $p=0,0734$), различия в частоте сочетания 8 указанных признаков были статистически достоверны (отношение шансов 20; 95% доверительный интервал 3,28–121,84; $\chi^2=4,53 \times 10^{-5}$).

В то же время у пациенток с высоким риском прогрессирования злокачественной опухоли молочной железы, оцененным по физикальным/анамнестическим данным, измерение уровня 25(OH)D на 3-м визите и показателя биolumинесценции Tg на 2-м визите

позволяет зарегистрировать раннее начало прогрессирования заболевания.

Итак, по результатам нашего исследования предложен двухшаговый алгоритм скринингового обследования больных РМЖ.

На первом этапе, который проводится при первичном посещении врача-онколога или маммолога (1-й визит), устанавливается принадлежность пациентки к группе с повышенным риском прогрессирования РМЖ (в соответствии с наличием всех 8 информативных физических/анамнестических признаков). Если больная отнесена к данной группе, то на втором этапе каждые 6 мес у нее измеряется уровень 25(OH)D3 и показатель биolumинесценции Tg (по данным анализа крови). Негативная динамика указанных показателей (25(OH)D3 менее 18,9 нг/мл при 3-м визите и Tg свыше –30 ед. при 2-м визите) свидетельствует о начале прогрессирования опухоли. При этом снижение значений происходит даже на фоне приема препаратов витамина D3 в дозе 4000–10000 МЕ/сут.

Таким образом, были разработаны дополнительные критерии на основании концентраций 25(OH)D3, показателей биolumинесценции крови, анамнестических и физических данных (см. табл. 1), позволяющие прогнозировать прогрессирование РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Снижение уровня промежуточного метаболита витамина D – 25(OH)D3 в сыворотке крови является прогностическим признаком прогрессирования РМЖ независимо от молекулярного подтипа опухоли и потребления витамина D. На основании полученных данных были установлены признаки, сочетание которых позволяет делать прогноз о прогрессировании РМЖ: сниженное содержание 25(OH)D3, отсутствие акне, высокий уровень стресса, наличие ПМС, длительные (6 и более дней) и обильные менструации, локализация опухоли слева, голубой или серый цвет глаз. Так, при уровне промежуточного метаболита витамина D – 25(OH)D3 менее 18,9 нг/мл диагностируется прогрессирование заболевания. Выборки может быть недостаточно для получения корректных данных, и требуются более масштабные исследования для подтверждения изложенной гипотезы.

Таким образом, для выявления вторичных изменений (наличие отдаленных метастазов у больных РМЖ) и улучшения наблюдения за пациентками рекомендуется привлекать дополнительные методы диагностики и определять уровень промежуточного метаболита витамина D – 25(OH)D3 в периферической крови.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Mattiuzzi C., Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019; 9 (4): 217–22. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>.
2. Brown R.B. Vitamin D, cancer, and dysregulated phosphate metabolism. *Endocrine*. 2019; 65 (2): 238–43. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01985-y>.
3. Carlberg C., Muñoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022; 79: 217–30. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.018>.
4. Ercisli M.F., Kahrizi D., Azizaram Z. Environmental factors affecting the risk of breast cancer and the modulating role of vitamin D on this malignancy. *Cent Asian J Environ Sci Technol Innov*. 2021; 2 (4): 175–83. <https://doi.org/10.22034/CAJESTI.2021.04.04>.
5. Милехина С.А., Трейбич М.А., Гринько Г.В. Роль витамина Д в развитии онкологических заболеваний. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2022; 6-1: 82–5. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2022-6-1-82-85>.

REFERENCES:

1. Mattiuzzi C., Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019; 9 (4): 217–22. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>.
2. Brown R.B. Vitamin D, cancer, and dysregulated phosphate metabolism. *Endocrine*. 2019; 65 (2): 238–43. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01985-y>.
3. Carlberg C., Muñoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022; 79: 217–30. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.018>.
4. Ercisli M.F., Kahrizi D., Azizaram Z. Environmental factors affecting the risk of breast cancer and the modulating role of vitamin D on this malignancy. *Cent Asian J Environ Sci Technol Innov*. 2021; 2 (4): 175–83. <https://doi.org/10.22034/CAJESTI.2021.04.04>.
5. Milekhina S.A., Treibich M.A., Grinko G.V. The correlation of vitamin D with the development of cancer. *International Journal of Humanities and Natural Science*. 2022; 6-1: 82–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2022-6-1-82-85>.

6. Santos J.M., Khan Z.S., Munir M.T., et al. Vitamin D₃ decreases glycolysis and invasiveness, and increases cellular stiffness in breast cancer cells. *J Nutr Biochem*. 2018; 53: 111–20. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.10.013>.
7. Voutsadakis I.A. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021; 14 (1): 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.08.005>.
8. Клинические рекомендации. *Рак молочной железы*. 2021. URL: <http://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf> (дата обращения 05.08.2021).
9. Kielkiewicz D., Medraś M., Dolna M. Use of a dynamic test with HCG for evaluation of endocrine function in gonads of men with chronic alcohol abuse. *Pol Merkur Lekarski*. 2001; 10 (56): 85–8 (in Polish).
10. Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. 1st ed. NY: Nova Science Publishers Inc.; 2012: 336 pp.

6. Santos J.M., Khan Z.S., Munir M.T., et al. Vitamin D₃ decreases glycolysis and invasiveness, and increases cellular stiffness in breast cancer cells. *J Nutr Biochem*. 2018; 53: 111–20. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.10.013>.
7. Voutsadakis I.A. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021; 14 (1): 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.08.005>.
8. Clinical guidelines. Breast cancer. 2021. Available at: <http://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf> (in Russ.) (accessed 05.08.2021).
9. Kielkiewicz D., Medraś M., Dolna M. Use of a dynamic test with HCG for evaluation of endocrine function in gonads of men with chronic alcohol abuse. *Pol Merkur Lekarski*. 2001; 10 (56): 85–8 (in Polish).
10. Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. 1st ed. NY: Nova Science Publishers Inc.; 2012: 336 pp.

Сведения об авторах

Фролова Дарья Евгеньевна – ассистент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6207-5575>; РИНЦ SPIN-код: 6668-6245.

Лапочкина Нина Павловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-8610>; РИНЦ SPIN-код: 7976-1083.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФБУ «ФИЦ "Информатика и управление" РАН» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФБУ «ФИЦ "Информатика и управление" РАН» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

About the authors

Daria E. Frolova – MD, Assistant Professor, Chair of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6207-5575>; RSCI SPIN-code: 6668-6245.

Nina P. Lapochkina – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-8610>; RSCI SPIN-code: 7976-1083.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Research Supervisor, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Management", RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Management", RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.