

Рак грудной железы в репродуктивном возрасте, индукторы риска и роль витамина D

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹, С.П. Яручик³, И.В. Степанович³

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

³КУ «Криворожский онкологический диспансер» ДОС»

В статье представлены индукторы риска развития рака грудных желез (РГЖ).

Принимая во внимание риски развития РГЖ у женщин в разные возрастные периоды, целесообразно применение таргетной онкопротективной и симптоматической терапии. Полиморфизм гена витамина D, различная экспрессия ферментов, участвующих в синтезе биологически активной формы витамина D и катаболизме витамина, в конечном счете определяют локальную концентрацию витамина D. Последний регулирует пролиферацию клеток грудной железы, которая является предиктором доброкачественных поражений и онкопатологии грудной железы. Своевременная коррекция дефицита витамина D является одним из эффективных методов первичной профилактики РГЖ.

Ключевые слова: рак грудной железы, индукторы риска, витамин D, рецепторы витамина D, полиморфизм гена витамина D, мастодиния, дисгормональные заболевания грудной железы.

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости раком грудной железы (РГЖ). Еще с 1991 г. среди злокачественных новообразований женского организма РГЖ занял первое место, а в структуре смертности – второе. При этом заболеваемость РГЖ продолжает неуклонно расти. Согласно данным руководителя Украинского маммологического центра и отделения опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака проф. И.И. Смоланка (2016 г.), по результатам мировой статистики онкозаболеваемость РГЖ на сегодня среди женщин продолжает лидировать [7]. Для Украины эта проблема является более чем актуальной, поскольку анализ эпидемиологической ситуации последних лет четко показывает развитие тенденций, присущих развитым странам, в которых показатели заболеваемости РГЖ увеличиваются с каждым годом.

Еще одним серьезным поводом для беспокойства украинских врачей и женщин является тот факт, что соотношение заболеваемости/смертность в Украине ниже, чем, например, в более развитых странах.

Так, по данным бюллетеня Национального канцер-реестра № 15 2014 г. заболеваемость РГЖ в 2013 г. составила 36,8 на 100 тыс. (67,9 среди женского населения), а смертность – 17,2 на 100 тыс. (31,6 – среди женщин). При этом при диагностировании рака I–II стадию имели 77,4%, III – 13,4%, IV – 7,2%. Последние два показателя, к сожалению, отличаются от показателей европейских стран в худшую сторону.

Мировые тенденции свидетельствуют о необходимости применения скрининговой маммографии у женщин в возрасте 50–69 лет. По результатам нескольких рандомизированных исследований было установлено, что применение скрининга способствует снижению количества смертей от РГЖ на 14% у женщин 50–59 лет и на 32% – у женщин 60–69 лет.

Динамика и прогноз заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗН) как в Украине, так

и во всем мире также вызывают опасения. По прогнозам специалистов, до 2020 г. в структуре смертности от ЗН заболеваемость РГЖ составит 10%. Существует несколько причин такой неутешительной статистики. Прежде всего это нехватка государственного бюджета и, как следствие, – отсутствие национальных планов борьбы с раком, поздняя или же неполная реализация скрининговых программ, а также децентрализация лечения раковых заболеваний. К сожалению, эти вопросы до сих пор остаются открытыми в нашей стране [7].

За последние годы значительно увеличилось количество женщин, обращающихся к акушерам-гинекологам, хирургам с фиброзно-кистозной мастопатией. Согласно данным литературы и практического собственного опыта, доброкачественные заболевания грудных желез диагностируют у каждой 4-й пациентки в возрасте 30 лет и у 60% женщин старше 40 лет [8].

Отличительными особенностями доброкачественного опухолевого процесса является хорошая дифференцировка клеток, сохранность структуры той ткани, которая дала рост опухоли, медленный рост с возможной полной регрессией, наличие капсулы, экспансивный рост (раздвигание тканей, а не их прорастание) [11].

На фоне фиброзно-кистозной мастопатии развитие РГЖ возрастает в 3–5 раз, а при очаговой (узловой) форме мастопатии с пролиферацией эпителия – до 30–40 раз [6, 8, 12].

S. Dyrstad и соавторы информируют, что пролиферативные заболевания грудных желез ассоциированы со значительным увеличением риска развития РГЖ в будущем: суммарный риск – 1,76 (95% CI 3,24–4,76) [13]. Риск озлокачествления фиброаденом составляет 0,5–1,0%, при интраканаликулярном гистологическом типе – в 2–7,5 раза чаще, листовидной фиброаденоме – 3–5% [11].

На сегодня все чаще регистрируют женщин моложе 40 лет по отношению ко всему массиву пациенток с РГЖ; к сожалению, имеют место ошибки в диагностике и лечении РГЖ у женщин молодого возраста. W. Gradishar и соавторы отмечали, что по прогнозам Американского онкологического общества (American Cancer Society) в 2015 г. в США инвазивный РГЖ будет обнаружен у 234 190 американцев, 40 730 человек умрут от этого заболевания [14]. РГЖ три четверти своей продолжительности протекает бессимптомно.

V. Novikova указывает, что крайне сложно гарантированно предотвратить распространение РГЖ из-за особенностей лимфообращения в ткани грудной железы (пути лимфооттока – подмышечный, подключичный, надключичный, парастернальный, ретростернальный, межреберный, перекрестный, путь Героты) [11]. Учитывая трудности диагностики в «терапевтическом окне» при размере образования менее 1 см³, возможность метастазирования опухоли при микроскопически исходных размерах, практически невозможно определить «точку невозврата» прогрессии опухолевого процесса.

Для профилактики РГЖ в различных странах мира ведется пропаганда и разрабатываются государственные программы здравоохранения по данной проблеме. С. Bellcross

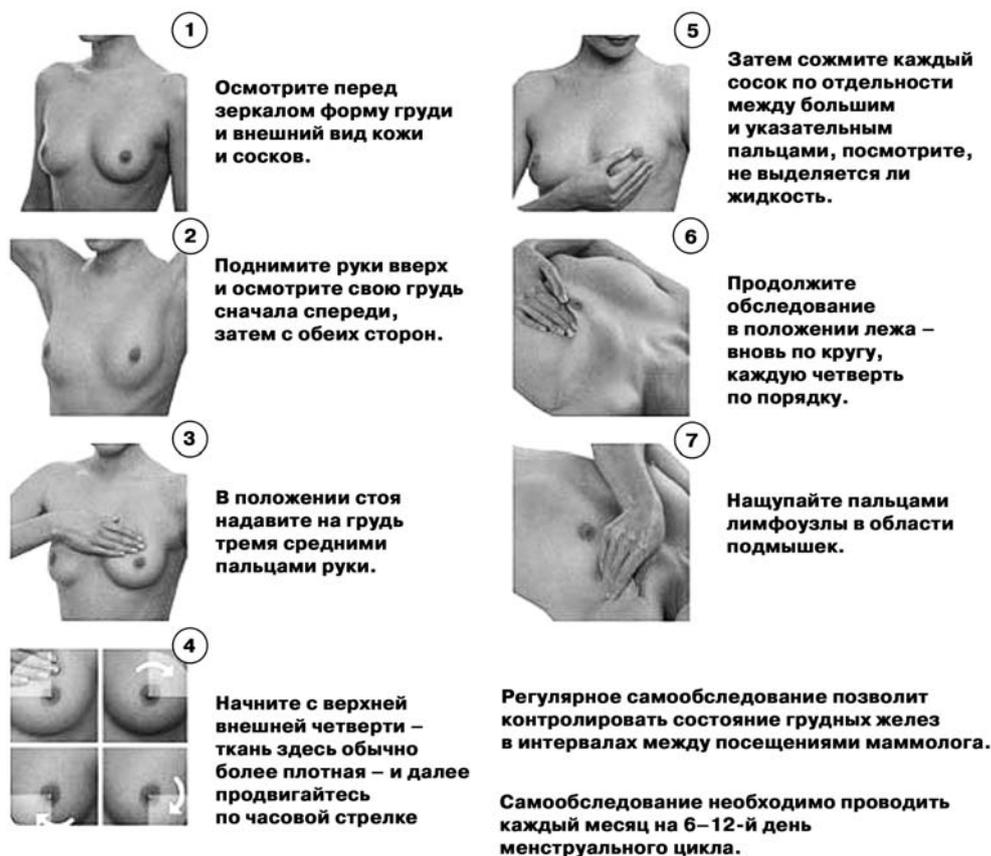


Рис. 1. Самообследование грудной железы: осмотр и пальпация [62]

информирует, что предложены различные школы (Гейла, Клауса, IBIS (Tuger-Cuziek) для оценки вероятного риска развития РГЖ [15]. Придерживаясь резолюции ВОЗ, методами отбора женщин в группу риска по РГЖ являются самообследование, анкетирование, радиотермометрия и электроимпедансная томомаммография. Также самообследование грудных желез сохраняет свою актуальность до сегодня несмотря на современные возможности неинвазивной высокоинформативной диагностики (рентгеновской, ультразвуковой, магнитно-резонансной) (рис. 1).

В межскрининговый период выявляют 18% РГЖ, самообследование грудных желез способствует снижению частоты запущенных форм РГЖ и смертности на 18,8% [11].

Гормональные факторы

РГЖ является результатом изменения генома клетки под воздействием различных индукторов, например гормонов. Согласно современным научным представлениям, грудные железы – это часть женской репродуктивной системы, и они находятся под влиянием целого комплекса гормонов: рилизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ и ФСГ), ХГ, пролактина, тиреотропного гормона, кортикостероидов, инсулина и половых гормонов [16] (рис. 2). Но, тем не менее, первостепенная роль принадлежит эстрогенам и прогестерону, изменение концентраций которых влияет на морфологические характеристики и функциональное состояние грудной железы.

Как известно, ведущую роль в функционировании грудной железы отдают эстрадиолу, который контролирует большинство морфологических изменений в грудной железе, воздействуя на ее ткани, независимо от возраста. Эстрадиол стимулирует пролиферацию протокового эпителия

и стромы, васкуляризацию, увеличивает гидратацию соединительной ткани грудной железы.

V. Boonyaratanakornkit, P. Pateetin (2015 г.) информируют, что эстрогены играют ключевую роль в запуске и стимуляции канцерогенеза [17]. Эстроген и прогестерон относятся к группе жирорастворимых гормонов. Стероидные гормоны обладают уникальной особенностью и имеют способность непосредственно инициировать синтез белков в клетке-мишени. Стероидные гормоны легко диффундируют через клеточную мембрану, связываются со своим рецептором в цитозоле. Комплекс рецептор–гормон поступает в ядро и связывается с геном-мишенью в ДНК; в транскрипции на основе ДНК синтезируется информационная РНК, которая используется в ходе трансляции как матрица для синтеза необходимых белков [11].



Рис. 2. Механизм регуляции гормонального гомеостаза работы грудной железы [63]

Исследования С. Bricken, O'Malley [18] показывают, что женские половые гормоны, начиная с постнатального периода, принимают участие в трансформации рудиментарной протоковой системы, элонгации и бифуркации, разветвлении протоков, альвеологенезе и лактогенной дифференцировке ткани грудной железы. В грудных железах женщины вариабельность экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, маркера пролиферативного пула ткани Ki-67 зависит от возраста женщины, фазы менструального цикла, секреции плацентарного лактогена при беременности, индукторов микроокружения и др. [11].

М. Xie и соавторы (2015 г.) сообщают, что прогестерон в синергизме с киназами семейства Src способен подавлять миграцию и инвазию клеток базального фенотипа РГЖ [19]. В 2015 г. в литературе было опубликовано, что низкая концентрация в плазме крови натоцак предшественника опиоидного пептида проэнкефалина связана с повышенным риском возникновения РГЖ [20]. О. Melander и соавторы (2015 г.) установили прямую связь между уровнем половых гормонов и пролактина в ткани РГЖ, зависящую от возраста и менструальных особенностей [20].

Гиперпролактинемия, абсолютная или относительная гиперэстрогения, гипоандрогения и прогестероновый дефицит характерны для РГЖ. Увеличение пролактина и эстрогена при одновременном уменьшении уровня прогестерона и тестостерона, возможно, является патогномоничным индуктором риска развития РГЖ, не зависящим от возраста.

Феминизирующие опухоли яичников могут быть связаны с увеличением риска развития РГЖ [11]. Сахарный диабет 2-го типа (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия) ассоциирован с риском возникновения гинекологического рака. Как известно, при сахарном диабете повышается уровень эстрогенов и андрогенов и снижается уровень прогестерона, что считают потенциально канцерогенными индукторами для грудной железы, эндометрия, яичников. К. Joung и соавторы сообщают, что взаимодействие между инсулином, инсулиноподобным индуктором роста и стероидными гормонами яичников могут действовать синергически при развитии рака [21].

Гипотиреоз является функциональным расстройством, проявляющимся дисфункцией щитовидной железы. Извест-

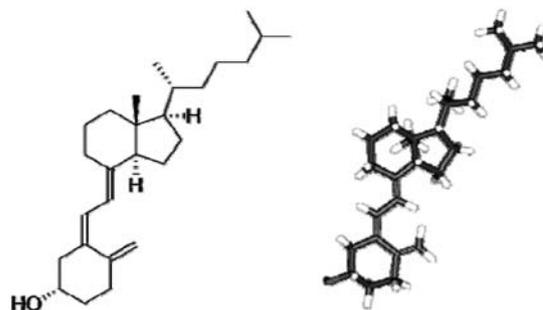


Рис. 3. Структура молекулы витамина D – холекальциферола (Cholecalciferolum)

на взаимосвязь между активностью щитовидной железы, тиреотропной и лютеотропной функциями гипофиза, пролактинстимулирующими свойствами тиролиберина. Выделены 4 клинико-эндокринологические формы РГЖ:

- надпочечниковая;
- яичниковая;
- тиреоидная;
- инволютивная.

Для тиреоидной формы РГЖ характерен возраст пациенток около 35 лет, поздняя реализация репродуктивной функции [11].

Витамин D и РГЖ

Витамин D – стероидный гормон с эндокринным, паракринным и аутокринным эффектами. Под влиянием солнечных ультрафиолетовых лучей дегидрохолестерин в коже превращается в провитамин D₃, из которого быстро образуется витамин D₃ (рис. 3).

В крови, соединяясь с витамин-D-связывающим протеином (DBP), витамин транспортируется в печень, где с помощью фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1) превращается в 25-гидроксихолекальциферол (25-ОНD₃) – основную циркулирующую форму витамина D, по уровню которой в крови определяют обеспеченность организма витамином D (рис. 4).



Рис. 4. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты [64]

В почках под влиянием фермента CYP27B1 – α-гидроксилазы происходит второй этап гидроксирования, что приводит к синтезу физиологически активного гормона – 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D)-кальцитриола [22].

H. Bischoff-Ferrari и соавторы отмечают, что во многих тканях присутствует собственная 1α-гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, создавая высокие внутриклеточные концентрации 1,25(OH)₂D [23]. В своей работе некоторые исследователи установили, что оптимальным (особенно для пожилых людей) является уровень 25(OH)D в сыворотке крови 30–70 нг/мл (таблица) [3, 24].

M. Elamin и соавторы (2011 г.), J. Mitri и соавторы (2014 г.) сообщают, что биологически активная форма витамина D связывается с рецептором (VDR) и взаимодействует с нуклеотидными последовательностями генов-мишеней, что и приводит к реализации биологических эффектов витамина D [25, 26]. Витамин D модулирует активность более чем 800 генов, отвечающих за иммуногенез, пролиферацию, регуляцию апоптоза, клеточную дифференцировку, степень инвазии, ангиогенеза и метастазирования. Авторы указывают, что дефицит витамина D обуславливает широкий спектр острых и хронических заболеваний, таких, как сердечно-сосудистая патология, ожирение, сахарный диабет, депрессивные состояния и болезнь Альцгеймера, кроме того, как различной локализации.

В некоторых исследованиях установлена роль витамина D в процессе канцерогенеза. В данных исследованиях отмечается, что экспрессия рецепторов витамина D есть в клетках меланомы, РГЖ, аденокарциномы толстой кишки, рака эндометрия и предстательной железы, рака мочевого пузыря [27]. Ряд исследователей выявили корреляцию между РГЖ и доступностью солнечных лучей [28, 29]. Исследователями проиллюстрировано наличие прямой связи между дефицитом витамина D и РГЖ [30–32].

C. Garland и соавторы провели мета-анализ данных 1760 пациенток: результаты свидетельствуют о четкой зависимости между частотой РГЖ и уровнем витамина D в сыворотке крови [31]. В данном исследовании установлена самая высокая частота РГЖ у пациенток с самым низким показателем 25(OH)D – менее 13 нг/мл. В когортных исследованиях «Женское здоровье» обнаружен более низкий риск развития РГЖ у пациенток при ежедневном потреблении витамина D >20 мкг (800 ME) в день, чем 10 мкг (400 ME) [33].

Другие исследователи сообщают, что женщины с ранними стадиями РГЖ и концентрацией 25(OH)D менее 20 нг/мл имели повышенный риск отдаленных рецидивов и смерти по сравнению с теми, у кого эти концентрации были более 29 нг/мл [34]. Также учеными продемонстрировано, что нормальные и опухолевые ткани грудной железы экспрессируют рецепторы витамина D (VDR) [35]. Это подтверждается ускоренным развитием грудной железы во время беременности у животных с отсутствием гена. В итоге исследователи в опытах на животных установили, что дефицит VDR является причиной роста, снижения дифференцировки и нарушения апоптоза в клетках грудной железы, что увеличивает риск развития опухоли [36].

McCullough и соавторы информируют, что аспектом дефицита витамина D является полиморфизм гена (выделено более 470) его рецепторов [37]. Полиморфные гены могут быть физиологически менее активными и не связываться с витамином D. Роль полиморфизмов VDR еще не до конца изучена, но, тем не менее, некоторые из них наиболее вероятно связаны с риском Fok1, Cdx2, Bsm1, Apa1, Taq1 b и Poly (A). В проведенном мета-анализе S. Raimondi и соавторы, C. Tang и соавторы выявили значительное увеличение риска развития РГЖ среди лиц с генотипом Fok1 ff [38, 39]. Аллель f приводит к образованию биологически менее активного белка VDR, что снижает его функциональные возможности.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови [3, 24]

Категория статуса витамина D	Уровень 25(OH)D, нг/мл
Дефицит	Менее 20
Недостаточность	20-30
Оптимальный уровень (особенно для пожилых людей)	30-70

Значит, как указывают исследователи, при генотипе ff на тканевом уровне последствия будут аналогичными, как при дефиците витамина D [40, 41]. Более того, клетки с генотипом Fok1 ff характеризуются повышенной экспрессией провоспалительных генов. Следовательно, генотип VDRff играет важную роль в повышении риска развития РГЖ и может определять группы населения, которым целесообразны не только профилактика, но и, возможно, лечение витамином D при развившейся патологии [42].

В некоторых публикациях авторы установили связь VDR Apa1 A2/A2 с индивидуальным повышенным риском развития РГЖ [43]. Проведенные исследования свидетельствуют, что у пациенток с повышенным риском в 64% случаев определяли гомозиготный полиморфизм рецептора витамина D Apa1 A2/A2 по сравнению с 34% в общем исследовании, что позволило отнести наследственный гомозиготный полиморфизм VDR Apa1 A2/A2 к факторам повышенного риска развития РГЖ [43].

Некоторые исследователи описали влияние полиморфизмов VDR на прогрессирование РГЖ [44]. Было установлено, что гомозиготы bb при генотипе Bsm I повышает риск развития РГЖ по сравнению с гетерозиготами Bb или гомозиготами дикого типа BB [45].

Грудная железа, в частности, содержит фермент 1α-гидроксилазу, необходимую для синтеза 1,25(OH)₂D. Локально синтезированный высокоактивный 1,25(OH)₂D регулирует пролиферацию клеток грудной железы. Такая паракринная продукция витамина D играет важную роль в развитии и нормальном функционировании грудной железы. В литературе имеются свидетельства того, что этот гомеостаз нарушается в клетках РГЖ [10]. В первую очередь это связано с экспрессией CYP27B1 и CYP24A. Если CYP27B1, кодируя фермент 1α-гидроксилазу, отвечает за синтез биологически активной формы витамина D, то CYP24A1, экспрессируя фермент 24-гидроксилазу, регулирует катаболизм витамина D. В ходе злокачественной трансформации опухолевые клетки теряют способность синтезировать активную форму витамина D и реагировать на VDR, что увеличивает деградацию этого гормона. Следовательно, нарушения путей метаболизма витамина D в тканях грудной железы также важны, как и абсолютный уровень витамина D в сыворотке крови [46].

Несмотря на множество исследований, посвященных витамину D и патологии грудной железы, большинство освещают преимущественно РГЖ. Однако остается открытым вопрос возможности первичной профилактики РГЖ в группах повышенного риска данного заболевания.

В этом плане представляет интерес исследование в Бразилии ученых – N. Lopes и соавторов – в 2010 г. Авторы изучили 379 случаев доброкачественных поражений грудной железы, 189 – карциномы *in situ*, 350 – инвазивных карцином и 29 – нормальной ткани грудной железы [46]. Цель проведенной работы состояла в иммуногистохимическом исследовании рецепторов витамина D и его основных регуляторных протеинов (CYP27B1 и CYP24A1) в ткани нормальной грудной железы и при различной патологии: доброкачественных поражениях, карциномах *in situ* и инвазивном раке. Было установлено, что VDR, CYP27B1 и CYP24A1 определяются в различных тканях грудной железы в разных количествах. Так, нор-

мальная ткань грудной железы характеризовалась 100% экспрессией VDR, высокой экспрессией CYP27B1 – в 63,6% и низкой экспрессией CYP24A1 – в 29,6% случаев. Такие же результаты получены при исследовании доброкачественных поражений грудной железы: высокий процент экспрессии VDR – в 93,5%, CYP27B1 – в 55,8% и низкий CYP24A1 – в 19% случаев. Такие данные свидетельствуют, что при доброкачественных поражениях грудной железы сохраняется самая высокая биологическая активность витамина D.

В случаях карциномы *in situ*, по сравнению с нормальной тканью грудной железы и доброкачественными поражениями грудной железы, было обнаружено значительное снижение экспрессии VDR. Его уровень составил всего 47,3%, что в 2 раза ниже показателей в нормальной ткани грудной и доброкачественных поражений грудной железы.

Генетические индукторы – BRCA1 и BRCA2

До сегодня генетический индуктор является предметом изучения. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 регистрируют в подавляющем большинстве семей с синдромом наследственного РГЖ и рака яичников (hereditary breast and ovarian cancer syndrome – HBOC) (рис. 5, 6). Пожизненный риск развития РГЖ у женщин с мутацией BRCA достигает 50–80%, BRCA2 – 40–70%. Риск развития рака яичников при мутации гена BRCA1 составляет 24–40%, BRCA2 – 11–18% [47]. V. Novikova указывает, что известны синдромы, ассоциированные с наследственным РГЖ: Ли–Фраумени (ген TP53), Коудена (ген PTEN), атаксии-телеангиэктазии (ген ATM), Линча II (ген MLH1/MSH2), Пейтца–Егерса (STK11) [11].

Акушерские индукторы риска

A. Lanfranchi, P. Fagan (2014 г.) сообщают, что установлены такие репродуктивные индукторы риска РГЖ, как отсутствие беременностей в анамнезе, поздняя доношенная беременность, самопроизвольный аборт во II триместре беременности, преждевременные роды ранее 32 нед гестации, индуцированный аборт, так как уязвимые для рака дольки 1-го и 2-го типов не трансформируются в дольки 4-го типа, резистентные к РГЖ [48]. **Первые роды в более раннем возрасте снижают риск развития РГЖ. Риск развития РГЖ повышается у женщин с поздней первой беременностью (>30 лет). Ранняя беременность (18–20 лет) имеет защитный эффект для постменопаузального развития РГЖ и является фактором риска для пременопаузального развития**

РГЖ, особенно для женщин с поздними первыми родами (>30 лет) [11].

Проведенные три и более абортов увеличивают риски возникновения РГЖ в 3 раза [11].

Согласно исследованиям V. Radzinsky и соавторов, различная гинекологическая патология (эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия) зачастую сочетается с дисгормональной дисплазией грудных желез [49].

Воспалительные индукторы

Исследования A. Del Prete и соавторов свидетельствуют, что одним из ведущих индукторов канцерогенеза признано воспаление [50]. В монографии S. Rouzuуа показано, что при дисгормональных заболеваниях грудной железы масталгия и мастодиния (болезненность, отек, повышенная чувствительность) обусловлены увеличением уровня простагландина, который способствует изменению просвета сосудов, проницаемости сосудистой стенки, нарушению гемодинамики и водно-солевых соотношений в ткани грудной железы [51]. Данные исследователи считают, что «тлеющее» воспаление («smouldering» inflammation) обладает потенциальным канцерогенным риском. Основную роль молекулярного пути туморогенного воспаления отдают транскрипционным факторам, например ядерному индуктору хВ (NFxВ). NFxВ способен модулировать воспалительную реакцию опосредованно при помощи различных цитокинов, хемокинов, опухоль-ассоциированных макрофагов.

Индуктор эндокринного генеза бесплодия

Как известно, эндокринное бесплодие сопряжено с риском развития РГЖ и рака яичника. Вероятность наступления беременности снижается на 15% после каждого года бесплодного брака и на 3% с каждым годом жизни при увеличении возраста пациентки, что усиливает риски развития РГЖ (в возрасте 50 лет 1 на 500) и рака яичников (1 на 90), кроме того, требует применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [51].

Вопрос роли препаратов, регулирующих процессы овуляции, в увеличении риска развития РГЖ остается открытым и до конца не изученным. Мнения Ch Fei и соавторов (2012 г.), B. Scoccia и соавторов (2014 г.) однозначны: проведенные исследования не дают права дифференцировать подобные риски развития РГЖ при использовании фолликулостимулирующего гормона от причин нарушенной фертильности, потребовавшей применения ВРТ [52, 53]. Так, исследования у пациенток, принимающих при бесплодии «fertility drugs», статистически незначимо снижен риск развития

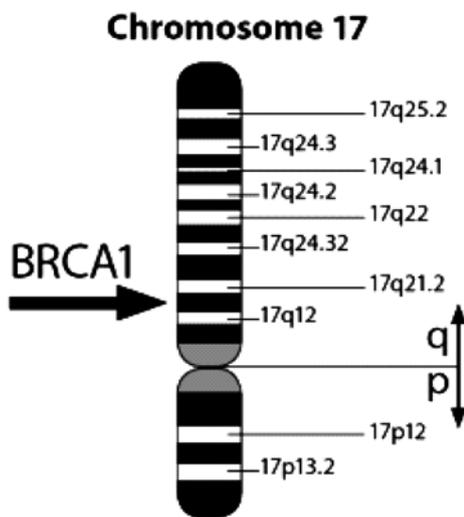


Рис. 5. Структура хромосомы 17 [65]

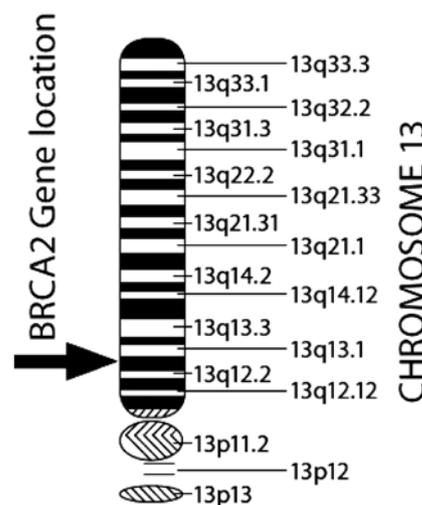


Рис. 6. Структура хромосомы 13 [65]

РГЖ по сравнению с теми, кто их не принимал (OR=0,82; 95% CI=0,63–1,08). Но, в то же время, среди пациенток, принимавших «fertility drugs», наступление беременности и ее прогрессирование более чем 10 нед сопровождалось незначительным увеличением риска возникновения РГЖ в сравнении с теми, у кого беременность не наступила (OR=1,82; 95% CI=1,10–3,00).

Результаты ретроспективного когортного исследования Луиса Бринтона (Louise Brinton), проведенного в университете штата Иллинойс (the University of Illinois at Chicago, USA) и в Национальном институте рака США (US National Cancer Institute) были представлены на 31-м съезде Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology). Была определена незначительная связь между использованием «fertility drug» и риском развития рака половых органов у пациенток. Но, тем не менее, более высокий риск был связан с применением кломифена цитрата в течение 12 циклов и более для РГЖ (HR (hazard ratios)=1,69; 95% CI=1,16–2,45) и рака яичников у нерожавших пациенток (HR=3,63; 95% CI=1,36–9,72).

Исследователи сообщают, что использование гонадотропинов не было ассоциировано с увеличением риска гинекологического рака (грудных желез, яичников, эндометрия) [53]. В 2014 г. S. Tandy в авторитетном издании опубликовал сведения о том, что «fertility drug» не связаны с увеличением онкогенного риска [54].

Индукторы экстрагенитальные

Жировая ткань грудной железы содержит много рецепторов к эстрогенам и гораздо меньше – к прогестерону. При нарушении липидного обмена адипоциты являются депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматизации андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон.

В свою очередь, в жировой ткани присутствует 17β-гидроксистероиддегидрогеназа, которая катализирует трансформацию эстрадиола в эстрон, андростендиона в тестостерон и дегидроэпиандростерона в андростендиол [55]. Данный процесс с возрастом усиливается, что становится одним из индукторов увеличения риска развития РГЖ.

Морфограмма – величина отношения окружность талии/окружность бедер более 0,85 ассоциирована с риском для здоровья женщины. Ожирение, сочетающееся с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, является способствующим индуктором РГЖ.

Фрустрирующие ситуации, которые имеют место в жизни многих пациенток (неудовлетворенность положением в семье и обществе, конфликт в быту и на работе, психические стрессы, неблагоприятные сексуальные индукторы), увеличивают прогноз доброкачественных заболеваний грудных желез.

По мнению А. Khawaja и соавторов (2013 г.), дефицит или прерывистость ночного сна увеличивает риск развития РГЖ, особенно в постменопаузе [56]. Современные практические врачи любой специальности, особенно гинекологи, эндокринологи, терапевты и хирурги, должны учитывать, что патологические процессы в печени и желчных путях продолжительностью более 10 лет увеличивают риск возникновения заболеваний грудных желез.

Иммунологические индукторы нарушения выработки глобулина, связывающего половые стероиды, концентрация которого, в свою очередь, обратно пропорциональна массе тела женщины, сопряжены с развитием гиперпластических процессов в органах женской репродукции.

Травматическое поражение грудных желез

Как известно, травмы грудных желез потенциально опасны в связи с развитием заболеваний грудных желез и РГЖ. Облигатным индуктором риска является присутствие силиконового импланта, формирование гранулем инородных тел плотной

фиброзной капсулы, вплоть до отложения в ней извести вследствие просачивания силикона за пределы импланта [11].

Биопсия – разрез ткани грудной железы – в свою очередь тоже является травмой и представляет риск возникновения кровотечения и формирования гематомы в месте биопсии, особенно вакуумной. В исследованиях М. Haider и соавторов (2014 г.) зафиксировано, что существуют риски формирования ятрогенной артериовенозной фистулы грудной железы как осложнения core-биопсии [57].

С. Bellcross [15] сообщает, что во всем мире широко используют шкалу Митчелла Гейла (1999 г.), по которой определяют степень риска развития РГЖ: рассматривается возраст женщины, возраст начала менструаций, возраст при первых родах, число родственниц первой линии родства (мать, сестра, дочь) с РГЖ, число предыдущих биопсий грудной железы (независимо от того, позитивные они или негативные), хотя бы одна биопсия с атипической гиперплазией.

Медикаментозные препараты

Имеются сведения, что фолиевая кислота связана с рисками развития РГЖ. Исследователи предполагают, что фолиевая кислота может предотвратить развитие рака в нормальных тканях, но может способствовать прогрессии возникшего (пре)неопластического процесса. S. Manshadi Deghan и соавторы (2014 г.) установили в эксперименте на крысах, что превышение суточного потребления фолиевой кислоты в 2,5 или 5 раз приводило к увеличению экспрессии белков BAX, PARP [58]. До настоящего времени изучается дозозависимый эффект фолиевой кислоты на риск развития РГЖ. Предметом продолжающихся исследований во всем мире, как указывают ученые E. Beaber и соавторы, J. Gierisch, является связь использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и риска развития РГЖ [59, 60].

Недавний прием КОК (в течение предыдущего года) ассоциирован с увеличением риска развития РГЖ (OR=1,5; 95% CI=1,3–1,9) в сравнении с теми, кто никогда не принимал КОК. Более сильная связь при эстроген-позитивном РГЖ (OR=1,7; 95% CI=1,3–2,1), чем при эстроген-негативном РГЖ (OR=1,2; 95% CI=0,8–1,8). Затем ученые иллюстрируют, что недавний прием КОК (в течение 2013 г.) с высокими дозами эстрогенов (50 мг этинилэстрадиола или 80 мг местранола) (OR=2,7; 95% CI=1,1–6,2), этинодиола диацетата (OR=2,6; 95% CI=1,4–4,7), трехфазных препаратов с дозой норэтиндрона 0,75 мг (OR=3,1; 95% CI=1,9–5,1) сопряжен со значительным увеличением риска развития РГЖ в отличие от приема КОК с низкой дозой эстрогенов (20 мг этинилэстрадиола) (OR=1,0; 95% CI=0,6–1,7) [59].

По мнению N. Ноу и соавторов, прием КОК в менопаузе увеличивает данный риск с обратной зависимостью от интервала со времени завершения приема КОК (минимальные риски спустя 10 лет) [61]. А что касается применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в репродуктивный период, то она может быть применена при хирургической менопаузе. Согласно Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH, 2010 г.), мнения о влиянии ЗГТ на риск развития РГЖ разноречивы [1]. Некоторые исследователи сообщают, что частота РГЖ значительно выше среди женщин, когда-либо получавших комбинацию эстрогена с прогестином, но не среди пациенток, получавших монотерапию эстрогенами [2].

Если брать за основу сведения FSRH, то риск развития РГЖ при использовании ЗГТ зависит от особенностей пролиферативных процессов в гормонозависимых тканях, от расы/этнической принадлежности, индекса массы тела, плотности ткани грудной железы [1]. Риск развития РГЖ возрастает на 1,023 с каждым годом применения ЗГТ, при 5-летнем и более приеме – на 1,35, и приравнивается к рискам развития РГЖ с каждым годом отсроченной менопаузы после 50 лет у пациенток без применения ЗГТ [11].

Как известно, применение КОК, ЗГТ может сопровождаться мастодинией. В таких случаях для каждой пациентки подбирают симптоматическую терапию (фитотерапию) препаратами растительного ряда, содержащую экстракты семян пажитника сеного, сухой экстракт плодов фенхеля обыкновенного, цветков ромашки аптечной, травы козлятника лекарственного, травы мелиссы лекарственной, порошок лиофилизированного маточного молочка. Пажитник сеной обладает прогестагенной активностью, применяется для лечения и профилактики мастопатий. Диосгенин является основным сапонином пажитника – в организме трансформируется в прогестерон, дефицит которого является одним из основных механизмов формирования мастопатии. J. Chung отмечает, что пажитник в культуре клеток рака предстательной железы и рака толстого кишечника уменьшает пролиферацию и вызывает апоптоз раковых клеток, не оказывая негативного влияния на жизнедеятельность здоровых клеток; другие растительные компоненты выравнивают соотношение концентрации эстрадиола и прогестерона, обладают обезболивающим эффектом при масталгии и мастодинии; лиофилизированное маточное молоко обладает онкопротективным эффектом на РГЖ [9]. При стрессе с лечебной целью включение в комплекс маточного молочка пчел приводит к восстановлению до физиологических норм уровней глюкозы, общего билирубина, общего холестерина, мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, общего белка, ферментов α -амилазы, аланин-аминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Профилактические мероприятия

Безусловно, роль практических врачей, особенно акушеров-гинекологов, первостепенна в проведении профилактических медицинских осмотров женщин, направленных на раннее выявление гинекологической патологии, заболеваний грудной желез, инфекций, передаваемых половым путем, ВИЧ-инфекции, подбор методов контрацепции, пре-концепционную и прегравидарную подготовку.

При выявлении кистозно-узловой формы доброкачественной дисплазии грудных желез необходимо направлять женщин в онкологический диспансер для решения вопроса о верификации диагноза и необходимости хирургического лечения; осмотра и пальпации грудных желез; на ультразвуковое исследование (1 раз в год) и доплерографию грудных желез; рентгеномаммографию (первая маммография – в 35–36 лет, частота выполнения: в 35–50 лет 1 раз в 2 года, старше 50 лет – 1 раз в год), дуктографию; определение уровня гормонов крови; биопсию ткани грудной железы после менструации; микроскопическое исследование отделяемого из соска; гистологическое исследование биоптата; ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников.

Рак грудної залози у репродуктивному віці, індуктори ризику і роль вітаміну D П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, С.П. Яручик, І.В. Степанович

У статті представлені індуктори ризику розвитку раку грудних залоз (РГЗ).

Беручи до уваги ризику розвитку РГЗ у жінок у різні вікові періоди, доцільне застосування таргетної онкопротективної і симптоматичної терапії. Поліморфізм гена вітаміну D, різна експресія ферментів, які беруть участь у синтезі біологічно активної форми вітаміну D і катаболізму вітаміну, в кінцевому підсумку визначають локальну концентрацію вітаміну D. Останній регулює проліферацію клітин грудної залози, яка є предиктором доброякісних уражень і онкопатології грудної залози. Своєчасна корекція дефіциту вітаміну D є одним з ефективних методів первинної профілактики РГЗ.

Ключові слова: рак грудної залози, індуктори ризику, вітамін D, рецептори вітаміну D, поліморфізм гена вітаміну D, мастоденія, дисгормональні захворювання грудної залози.

Для пациенток с доброкачественной дисплазией грудной железы (N60,0, N60,1, N60,2, N60,3, N60,4, N60,8, N60,9, N62, N63) рекомендованы: препараты, содержащие прутняк (витекс священный); фитотерапия; иодид калия; прогестагены; ингибиторы пролактина; антиэстрогены; подбор ЗГТ, КОК. При диффузной мастопатии (N64,4) рекомендованы: препараты, содержащие прутняк (витекс священный); фитотерапия; КОК; ингибиторы пролактина.

В публикациях А. Wilson и соавторов (2013 г.) показано, что в мире формируются междисциплинарные центры по обследованию грудной железы, в состав которых входят: специалист по патологии грудной железы (должен иметь сертификат по своей специальности с полным обучением по заболеланиям грудных желез), радиолог, патолог, хирург, онколог, генетик, физиолог, психиатр, психотерапевт, специалист по дренированию лимфатической системы и др. [3].

Таким образом, принципы лечения дисгормональной патологии в репродуктивном возрасте должны заключаться в индивидуальной профилактике ранней, преимущественно доклинической диагностике, лечении, реабилитации.

Универсальным методом профилактики различной патологии является нормированная физическая активность, режим сна, отдыха, рациональное питание, сексуальная удовлетворенность, повышение фрустрационной толерантности. С. Fiuza-Luces и соавторы (2013 г.) рекомендуют исследовать основные миоконы, молекулярные сигналы/пути, участвующие в продукции мышечно-скелетных «лекарств» («pill») [4]. Современные результаты по эпидемиологии витамина D при РГЖ позволяют отнести его к высокоэффективным средствам первичной и вторичной профилактики данной патологии.

Согласно литературному анализу, выделяют три основные причины снижения защитных биологических свойств витамина D в ткани грудной железы [5]:

- а) абсолютный дефицит циркулирующего витамина D;
- б) полиморфизм VDR, что приводит к снижению концентрации активного метаболита витамина D в ткани грудной железы;
- в) снижение экспрессии VDR и CYP24F1 – приводит к тому, что трансформированные клетки грудных желез теряют способность к синтезу активной формы витамина D и ответу на эффекты витамина D, опосредованные через VDR.

Онкологическая настороженность со стороны пациентки и практического врача является залогом своевременной диагностики заболеваний грудных желез и улучшением прогноза и выживаемости пациенток. Необходимо применение таргетной онкопротективной терапии с применением препаратов, обладающих способностью избирательно ингибировать опухолевые стволовые клетки РГЖ [11].

Breast cancer in reproductive age, inducers of risk and the role of vitamin D P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsekhmistrenko, M.P. Veropotvelyan, S.P. Yaruchik, I.V. Stepanovich

The article presents the inductors risk of developing breast cancer (RG1).

Considering the risks of breast cancer in women in different age periods, appropriate use of targeted cancer protector and symptomatic therapy. Gene polymorphism of the vitamin D, the different expression of enzymes involved in the synthesis of biologically active forms of vitamin D and catabolism of vitamin ultimately determine the local concentration of the vitamin D. The latter regulates the proliferation of breast cells which is the basis of benign lesions and cancer of the breast. Timely correction of vitamin D deficiency is one of the most effective methods for primary prevention of breast cancer.

Key words: breast cancer, inductors risk of breast cancer, vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphism of vitamin D, mastodynia, dishormonal disease of the breast.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – Отделение патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул.Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Яручик Сергей Павлович – КУ «Криворожский онкологический диспансер» ДОС», 50048, г. Кривой Рог, Днепрпетровское шоссе, 1; тел.: (0564) 72-05-32. E-mail: onko@riad.com.ua

Степанович Ирина Владимировна – КУ «Криворожский онкологический диспансер» ДОС», 50048, г. Кривой Рог, Днепрпетровское шоссе, 1; тел.: (0564) 72-05-32. E-mail: onko@riad.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Clinical Effectiveness Unit. Contraception for women aged 40 years. London (England): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). 2010; Jul. 26 p.
- Thorbjarnardottir T. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16 928 women 48 years and older //E.J. Olafsdottir, U.A. Valdimarsdottir, O. Olafsson, L. Tryggvadottir //Acta Oncol. 2014; 53: 752-8.
- Wilson A.R. EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists). The requirements of a specialist Breast Centre //L. Marotti, S. Bianchi, L. Biganzoli, S. Claassen, T. Decker T. et al. //Eur. J. Cancer. 2013; 49(17): 3579-87.
- Fluza-Luces C. Exercise is the real polypill //N. Garatachea, N.A. Berger, A. Lucia //Physiology (Bethesda). 2013; 28(5): 330-58.
- Yamamoto N. Immunotherapy of metastatic breast cancer patients with vitamin D-binding protein-derived macrophage activating factor (GcMAF) //H. Suyama, N. Yamamoto, N. Ushijima //Int. J. Cancer. 2008; 122(2): 461-7.
- Dragoslava Zivadinovic. Membrane estrogen receptor- alpha levels predict estrogeninduced ERK S activation in MCF-7 cells //S. Watson Cheryl //Breast Cancer Res. 2005; 7:130-114.
- Смолянко И.И. Взгляд онколога на репродуктивное здоровье женщины //3 турботою про жінку. 2016; 4(70): 11-12.
- Radzinsky V.E. The possibility of a combination therapy of uterine fibroids and benign mammary dysplasia //I.M. Ordjyants, M.N. Maslennikov, E.A. Pavlova, V.V. Kardanova //Obstetrics and Gynecology. 2013; 4: 44-47.
- Chung J.G. Effects of butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rat. Toxicol Sci. 1999; 51(2): 202-10.
- Maltseva L.I. Vitamin D and breast cancer in women gland //Y. Haryfullova //Obstetrics and Gynaecology. 2015; 8: 33-38.
- Novikova V.A. Factors line breast cancer glands in the reproductive age //Obstetrics and Gynaecology. 2015;10: 27-34.
- Socolov D. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years //I. Anghelache, C. Ilea, R. Socolov, A. Carauleanu //Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2015; 119(1): 135-40.
- Dyrstad S.W. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis //Y. Haryfullova //Breast Cancer Res. Treat. 2015; 149(3): 569-75.
- Gradishar W.J. Breast Cancer Version 2.2015 //B.O. Anderson, R. Balassanian, S.L. Blair, H.J. Burstein, A. Cyr et al. //J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2015; 13(4): 448-75.
- Bellcross C. Approaches to applying breast cancer risk prediction models in clinical practice //Commun. Oncol. 2009; 6(8): 373-82.
- Емец Н.А. Роль прогестерона в терапии дисгормональных заболеваний МЖ. От теории к практическому применению //3 турботою про жінку. 2016; 5(71): 16-17.
- Boonyaratanakornkit V. The role of ovarian sex steroids in metabolic homeostasis, obesity, and postmenopausal breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications //P. Pateetin //Biomed. Res. Int. 2015; 2015: Article ID 140196.
- Brisken C. Hormone action in the mammary gland //B. O'Malley //Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010; 2(12): a003178.
- Xie M. Progesterone and Src family inhibitor PP1 synergistically inhibit cell migration and invasion of human basal phenotype breast cancer cells //L. Zhou, X. Chen, L.O. Gainey, J. Xiao, M.S. Nanes et al. //Biomed. Res. Int. 2015; 2015: Article ID 426429.
- Melander O. Stable peptide of the endogenous opioid enkephalin precursor and breast cancer risk //M. Orho-Melander, J. Manjer, Th. Svensson, P. Almgren, P.M. Nilsson et al //J. Clin. Oncol. 2015; 33(24): 2632-8.
- Joung K.H. The association between type 2 diabetes mellitus and women cancer: the epidemiological evidences and putative mechanisms //J.-W. Jeong, B. J. Ku //Biomed. Res. Int. 2015; 2015: Article ID 920618.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
- Bischoff-Ferrari H.A. Vitamin D deficiency: evidence, safety, and recommendations for the Swiss population //P. Burckhardt, K. Quack-Loetscher, B. Gerber, D. l'Allemand, J. Laimbacher, M. Bachmann, R. Rizzoli //Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN). 2012. Available at: http://www.icidd.org/p142000804.html. 3.
- Dawson-Hughes B. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults //A. Mithal, J.P. Bonjour, S. Boonen, P. Burckhardt, G.E. Fuleihan et al. //Osteoporos. Int. 2010; 21(7): 1151-4.
- Elamin M.B. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis //Abu Elnour N.O., Elamin K.B., Fatourechi M.M., Alkatib A.A., Almandoz J.P. et al. //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96(7): 1931-42.
- Mitri J. Vitamin D and diabetes //A.G. Pittas //Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2014; 43(1): 205-32.
- Ooi L.L. Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis //H. Zhou, R. Kalak, Y. Zheng, A.D. Conigrave, M.J. Seibel, C.R. Dunstan //Cancer Res. 2010; 70(5): 1835-44.
- Garland C. Epidemiology of cancer risk and vitamin D. In: Holick M., ed. Vitamin D: molecular biology, physiology, and applications //Garland F., Gorham E. //Totowa, New Jersey: Humana Press; 1999: 375-409.
- John E.M. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey //G.G. Schwartz, D.M. Dreon, J. Koo //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1999; 8(5): 399-406.
- Gorham E.D. Acid haze air pollution and breast and colon cancer in 20 Canadian cities //C.F. Garland, F.C. Garland //Can. J. Public Health. 1989; 80(2): 96-100.
- Garland C.F. Vitamin D and preven-
- tion of breast cancer: pooled analysis //E.D. Gorham, S.B. Mohr, W.B. Grant, E.L. Giovannucci, M. Lipkin et al. //J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2007; 103(3-5): 708-11.
- Rejmark L. Reduced prediagnostic 25-hydroxyvitamin D levels in women with breast cancer: a nested case-control study //A. Tietze, P. Vestergaard, L. Buhl, M. Leibrink, L. Heickendorff, L. Mosekilde //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009; 18(10): 2655-60.
- Toner C.D. The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target //C.D. Davis, A. John, J.A. Milner //J. Am. Diet. Assoc. 2010; 110(10): 1492-500.
- Goodwin P.J. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer //M. Ennis, K.I. Pritchard, J. Koo, N. Hood //J. Clin. Oncol. 2009; 27(23): 3757-63.
- Colston K.W. Vitamin D and breast cancer risk. Best Pract. Res. //Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 22(4): 587-99.
- Zinser G.M. Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues //M. Suckow, J. Welsh //J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2005; 97(1-2): 153-64.
- McCullough M.L. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer //R.M. Bostick, T.L. Mayo //Annu. Rev. Nutr. 2009; 29: 111-32.
- Raimondi S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk //H. Johansson, P. Maisonneuve, S. Gandini //Carcinogenesis. 2009; 30(7): 1170-80.
- Tang C. Fok1 polymorphism of vitamin D receptor gene contributes to breast cancer susceptibility: a meta-analysis //N. Chen, M. Wu, H. Yuan, Y. Du //Breast Cancer Res. Treat. 2009; 117(2): 391-9.
- Colin E.M. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 //A.E. Weel, A.G. Uitterlinden, C.J. Buurman, J.C. Birkenhager, H.A. Pols, J.P. van Leeuwen //Clin. Endocrinol. (Oxford). 2000; 52(2): 211-6.

41. Uitterlinden A.G. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms /Y. Fang, J.B. Van Meurs, H.A. Pols, J.P. Van Leeuwen //Gene. 2004; 338(2): 143-56.
42. Mehta R.G. Vitamin D and breast cancer: emerging concepts /X. Peng, F. Alimirah, G. Murillo, R. Mehta //Cancer Lett. 2013; 334(1): 95-100.
43. Dalessandri K.M. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk in a high-incidence population: a pilot study /R. Miike, J.K. Wiencke, G. Farren, T.W. Pugh, S. Manjeshwar et al. //J. Am. Coll. Surg. 2012; 215(5): 652-7.
44. Lundin A.C. South-East Sweden Breast Cancer Group. Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism /P. Soderkvist, B. Eriksson, M. Bergman-Jungstrom, S. Wingren //Cancer Res. 1999; 59(10): 2332-4.
45. Lowe L.C. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotypes and breast cancer risk in a UK Caucasian population /M. Guy, J.L. Mansi, C. Peckitt, J. Bliss, R.G. Wilson, K.W. Colston //Eur. J. Cancer. 2005; 41(8): 1164-9.
46. Lopes N. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions /B. Sousa, D. Martins, M. Gomes, D. Vieira, L.A. Veronese et al. //BMC Cancer. 2010; 10: 483. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/483>
47. Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome. NCCN Guidelines Version 4.2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Accessed October 30, 2013.
48. Lanfranchi A.E. Breast cancer and induced abortion: a comprehensive review of breast development and pathophysiology, the epidemiologic literature, and proposal for creation of databanks to elucidate all breast cancer risk factors /P. Fagan //Issues Law Med. 2014 Spring; 29(1): 3-133.
49. Radzinsky V.E. Breast and gynecological disease /I.M. Ordiyants, L.K. Hasanova, L.R. Toktar, V.I. Zubkin //Moscow; 2010; 304p.
50. Del Prete A. Molecular pathways in cancer-related inflammation /P. Allavena, G. Santoro, R. Fumarulo, M.M. Corsi, A. Mantovani //Biochem. Med. (Zagreb). 2011; 21(3): 264-75.
51. Rouzvia S.K. Gynecology. Almost Directory doctor. Per. with English. Ailamazyan EK, ed. M.: MEDpress - inform; 2004; 519.
52. Fei Ch. Fertility drugs and young-onset breast cancer: results from the Two Sister Study /L.A. DeRoo, D.P. Sandler, C.R. Weinberg //J. Natl. Cancer Inst. 2012; 104(13): 1021-7.
53. Scoccia B. O-064 Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast and gynecologic cancers. In: Abstracts of the 30th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 29 June - 2 July 2014 Munich, Germany / K. Moghissi, C. Westhoff, S. Niwa, D. Ruggieri, B. Trabert et al. //Hum. Reprod. 2014; 29(Suppl.1): i27.
54. Tanday S. Fertility drugs not linked to cancer risk //Lancet. Oncol. 2014; 15(9): 367. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70300-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70300-6)
55. Podzolkova N.M. AL Eye Obesity and Function reprodruktyvnaya women /I.V. Kuznetsov //Uchebnoe posobie. M.: 2006; 28.
56. Khawaja A. Thompson Ch.L. Sleep duration and breast cancer phenotype /S. Rao, L. Li //J. Cancer Epidemiol. 2013; 2013: Article ID 467927.
57. Haider M.H. Iatrogenic arteriovenous fistula of the breast as a complication of core needle biopsy /A. Satpathy, W. Abou-Samra //Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2014; 96(8): e20-2.
58. Manshadi Deghan S. Folic acid supplementation promotes mammary tumor progression in a rat model /L. Ishiguro, K.-J. Sohn, A. Medline, R. Renlund, R. Croxford, Y.I. Kim //PLoS One. 2014; 9(1): 84635.
59. Beaver E.F. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age /D.S.M. Buist, W.E. Barlow, K.E. Malone, S.D. Reed, C.I. //Cancer Res. 2014; 74(15): 4078-89.
60. Gierisch J.M. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review /R.R. Coeytaux, R. Peragallo Urrutia, L.J. Havrilesky, P.G. Moorman, W.J. Lowery et al. //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013; 22(11): 1931-43.
61. Hou N. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density /S. Hong, W. Wang, O.I. Olopade, J.J. Dignam, D. Huo //J. Natl. Cancer Inst. 2013; 105(18): 1365-72.
62. <http://onkolog-24.ru/rak-molochnoy-zhelezy-u-zhenshchin.html>
63. Okulov A.B. Hypospadias and gynecomastia markers of disorders sex differentiation /D.N. Brovin, E.A. Volodko //Attending physician. 2005; 7: 28-32.
64. Schwartz G.Y. vitamin D Deficiency and its pharmacological correction. Regular issues of «BC» No. 7 dated 06.04.2009 page 477.
65. Kochetkova E.A. Cancer risk breast and ovarian cancer caused by mutations of genes BRCA1, BRCA2, CHEK2 /N.To. Degenerative //Kazakhstan Medical Journal 2013; 4(34) July-August.

Статья поступила в редакцию 10.10.16