

О. А. Громова<sup>1,2</sup>,  
доктор медицинских наук

И. Ю. Торшин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО

<sup>2</sup> Ивановская государственная медицинская академия

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

## Физиологическая модель взаимосвязи витамина D<sub>3</sub> с онкологическими заболеваниями: данные доказательной медицины

Витамин D необходим для нормального функционирования многих физиологических систем организма. Наряду с влиянием на пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, витамин D также модулирует активность иммунной системы. При недостатке витамина эти фундаментальные клеточные процессы нарушаются, что приводит к абнормальному развитию скелета, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Витамин D поступает с пищей и синтезируется под воздействием УФ излучения солнца. Эти факторы, наряду с использованием фармакологических препаратов на основе витамина D, могут предотвращать развитие онкологических заболеваний. Однако физиологическая взаимосвязь между этими и многими другими факторами мультимодальна и зависит от ряда генетических факторов. В данной работе мы формулируем обобщенную физиологическую модель влияния витамина D на возникновение, течение и исход онкологических заболеваний и проводим сравнение с данными доказательной медицины. Представленная качественная модель является результатом систематического анализа имеющихся фундаментальных и прикладных данных, что делает целесообразным ее использование для адекватного планирования последующих исследований, направленных на установление терапевтических эффектов препаратов на основе витамина D.

### Введение

Витамины поступают в организм с пищей. Они необходимы для поддержания нормального гомеостаза. Каждый из витаминов оказывает уникальное физиологическое воздействие через специфические молекулярные механизмы. Так, жирорастворимые витамины группы D сначала преобразуются в активную форму посредством биотрансформации, а затем взаимодействуют со специфическими рецепторами (рис. 1). Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже, под действием ультрафиолетового облучения, образуется

витамин D<sub>3</sub>. В печени витамин D<sub>3</sub>, гидроксيليруясь, превращается в 25-оксихолекальциферол (кальцифедиол, 25-OH-D<sub>3</sub>) при посредстве 25-гидроксилазы. В почках при посредстве альфа-гидроксилазы кальцифедиол трансформируется в 1,25-диоксихолекальциферол (кальцитриол, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), наиболее активную форму витамина. Эта форма переносится в кровяном русле витамин D-связывающим белком (VDBP). Биологическое действие активная форма витамина оказывает через связывание с рецептором витамина D (VDR). Рецептор витамина D, подобно рецептору эстрогена, является фактором транскрипции, который, в частности, регулирует экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора.

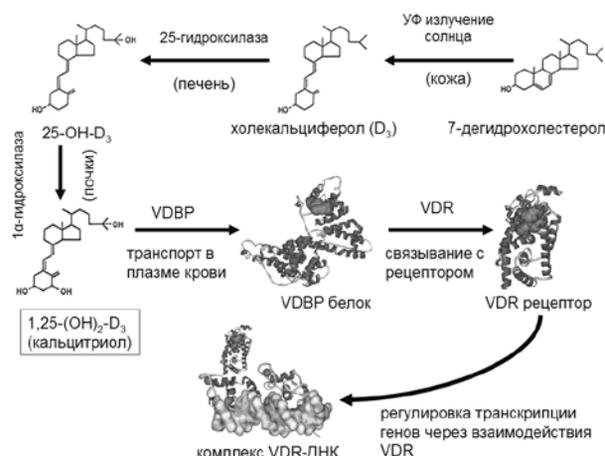


Рис. 1. Молекулярные механизмы действия витамина D<sub>3</sub> на организм человека

Физиологическая обеспеченность витамином D повышает противораковый иммунитет и уменьшает выживаемость раковых клеток. По всей видимости, данный эффект связан с иммуномодулирующей активностью рецептора витамина D и его агонистов, т. е. различных форм витамина. Защитный противораковый эффект витамина D следует из его роли как транскрипционного фактора, который регулирует рост клеток, дифференцировку, апоптоз и других клеточных механизмов, вовлеченных в развитие опухолей [1]. Результаты фундаментальных исследований

по клеточной биологии подтверждаются многочисленными данными доказательной медицины. В клинических испытаниях, проводимых в течение четырех лет, установлено, что назначение витамина D в дозе 1100 МЕ/сут приводит к снижению относительного риска развития рака на 60% [2]. Заболеваемость раком поджелудочной железы в выборке более чем из 120 000 человек снизилась на 43% [3]. Недавнее эпидемиологическое исследование, включившее не менее 4 млн человек в 13 странах, показало весьма значительное различие в заболеваемости раком между «более солнечными» и «менее солнечными» странами [4].

Взаимосвязь приема терапевтических доз витамина D и уменьшения риска развития онкологических заболеваний многостадийна и включает ряд дополнительных факторов, которые могут повлиять на терапевтическую онкопротективную эффективность препаратов, созданных на основе витамина D. Например, на рис. 1 представлено по крайней мере 6 стадий, опосредующих влияние витамина D на транскрипцию генов. На каждой стадии действуют определенные факторы (такие как, например, суммарный уровень УФ-облучения, уровни экспрессии генов гидроксилаз, наличие веществ, ингибирующих гидроксилазы, метаболическая активность печени и почек, полиморфизмы генов гидроксилаз, транспортного белка и рецептора и т. д.), которые влияют на выраженность терапевтического эффекта витамина D.

Помимо рассмотренных выше фундаментальных факторов, не менее важное влияние на антионкологическую эффективность конкретного препарата на основе витамина D3 имеет способ производства препарата. Например, препарат Витангол («Никомед») является точной синтетической копией холекальциферола и не содержит посторонних примесей. В то же время большинство витамин-D-содержащих препаратов производятся на основе натуральных продуктов (например, рыбьего жира) и содержат различные примеси. Данные примеси могут присутствовать в препаратах и БАДах на основе натурального рыбьего жира как вследствие загрязнения исходного сырья (ртуть, диоксины, полихлорбифенолы и пестициды), так и в результате прогоркания рыбьего жира и образования канцерогенных аддуктов (эпоксидов, альдегидов, кетонов, гидроксикислот). Эти примеси не только могут отрицательно влиять на терапевтическую активность конкретного препарата витамина D, но и приводить к увеличению онкологического риска. Пренебрежение вышеупомянутыми и другими факторами при проведении исследований в стиле доказательной медицины приводит к появлению так называемых негативных результатов, проявляющихся как полное отсутствие статистически значимых терапевтических эффектов (см., например, исследование в рамках Women's Health Initiative [5, 6]).

Для проведения обоснованных исследований доказательной медицины необходим, прежде всего, тщательный анализ исследуемой проблемы. Такого рода многофакторный анализ избегает редукционизма через систематическое рассмотрение уровней биологической функции [7]. Адекватная физиологическая модель заболевания или терапевтического действия определенных веществ служит залогом успеха при проведении исследований выборок населения или пациентов. В данной работе мы формулируем обобщенную физиологическую модель антионкологического влияния витамина D, а затем сравниваем построенную нами качественную модель с данными доказательной медицины, генетической эпидемиологии и биофизики взаимодействия витамина D с рецептором.

### Физиологическая модель взаимосвязи дефицита витамина D с онкологическими заболеваниями

На основе систематического анализа уровней биологической функции мы сформулировали качественную модель взаимосвязи между риском онкологических заболеваний и витамином D (схема). Данная диаграмма включает основные молекулярные механизмы воздействия витамина D (см. рис. 1), хотя не отражает, например, полиморфизмы в генах гидроксилаз, которые также могут потенциально влиять на биотрансформацию витамина D и, следовательно, на биодоступность активных форм витамина.

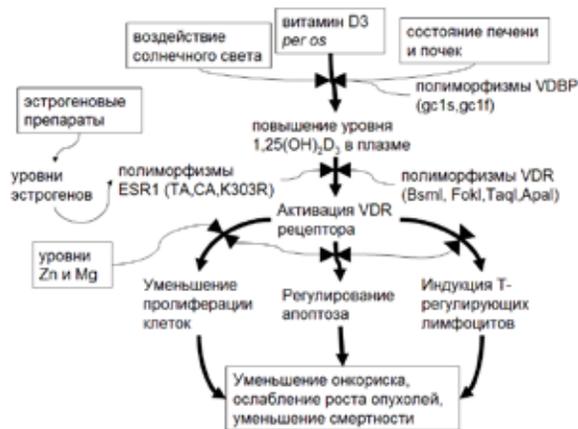


Схема. Антионкологический эффект витамина D. ESR1 — рецептор эстрогена; VDBP — витамин D-связывающий транспортный белок; VDR — рецептор витамина D. Символ « $\blacktriangleleft\blacktriangleright$ » отображает зависимость эффекта от дополнительных условий

В сформулированной нами модели известные антионкологические эффекты витамина D (уменьшение риска возникновения заболевания, уменьшение интенсивности заболевания, уменьшение онкологичес-

кой смертности) объединены. Также, модель не ограничена какой-либо конкретной разновидностью рака. Возможность проведения подобного рода обобщений связана с тем, что практически любой антионкологический эффект витамина D обусловлен иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью активированного рецептора витамина D. VDR (рецептор витамина D) экспрессируется во многих клетках иммунной системы: моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах. Активация транскрипции посредством VDR в этих и других типах клеток имеет антипролиферативный, пролиферативный и иммуномодулирующий эффект [8]. VDR индуцирует регулирующие Т-клетки, а также воздействует на секрецию цитокинов [9]. Агонисты VDR также увеличивают активность Т-киллеров и повышают активность макрофагов. Сигнал от VDR достигает NF-κB-транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку и рост клеток [10]. Так как рецепторы витамина D представлены практически во всех тканях тела, механизмы антионкологического воздействия витамина схожи для различных тканей. Однако степень активации вышеупомянутых процессов рецептором витамина D зависит от ряда дополнительных факторов.

### Сравнение физиологической модели с данными доказательной медицины

Как видно из схемы, иммуномодулирующие эффекты витамина D опосредуются рядом дополнительных факторов. Они определяют, прежде всего, его содержание в плазме крови, а также степень активации рецептора витамина D. Учет этих факторов принципиален для адекватного планирования последующих исследований по терапевтическим эффектам витамина D и получения достоверных положительных результатов.

Ниже последовательно разбирается каждый из этих факторов. Использованные критерии отбора достоверных исследований по доказательной медицине описаны в работе [7]. Исследования были выполнены в основном на популяционных выборках европеоидов. Следует отметить, что ни одно из исследований не учитывало все факторы, приведенные в модели (схема); как правило, в расчет принимали лишь несколько факторов и их взаимодействий. В то же время результаты всей совокупности цитируемых исследований подтверждают практически все зависимости и соотношения, отображенные в сформированной нами физиологической модели.

Витамин D синтезируется под воздействием ультрафиолетового облучения. Следовательно, суммарные уровни облучения солнцем влияют на синтез и уровни витамина D. Отмечены значительные различия заболеваемости раком в странах с разным

уровнем инсоляции [4]. Сезонные колебания кальцитриола в плазме крови также связаны с изменением заболеваемости раком в период недостаточной инсоляции. Максимальный уровень витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови отмечается с июля по сентябрь, а в зимний период уровень витамина D<sub>3</sub> снижается на 20–120%. Эти колебания коррелируют с ростом заболеваемости раком легкого в зимний период. В зимний период можно прогнозировать рост заболеваемости не только раком легкого, но и раком толстой кишки, предстательной железы, молочной железы, хронической лимфомой (Норвегия) [11].

В то время как в летне-осенний сезон умеренный дефицит витамина D (кальцифедиол < 20 нг/мл) наблюдается всего лишь у 13% обследованных, зимой и весной он возрастает до 36% (США) [12]. Это может быть связано с повышенным риском развития рака предстательной железы в период низкой инсоляции. Умеренная инсоляция приводит к повышению уровня кальцифедиола до 50 нг/мл и к уменьшению на 50% риска рака молочной железы [13] и предстательной железы [14]. Следует отметить, что инсоляция в определенном возрасте может оказывать принципиальное влияние на онкологический риск. Так, регулярная физиологическая инсоляция в возрасте 10–19 лет приводит к значительному снижению риска рака молочной железы (OR 0,65, 95% CI 0,50–0,85, p = 0,0006). Данный возрастной период соответствует интенсивному росту и развитию организма (Канада) [15]. **Поступление витамина D с пищей и/или препаратами** является не менее важным источником витамина D. Регулярное употребление в пищу продуктов, богатых витамином D, таких как печень трески, тунец, натуральное молоко, приводит к значительному снижению риска рака молочной железы (Канада) [15]. По сравнению с низким уровнем (< 2 мкг/сут), употребление витамина D в дозе более 5 мкг/сут соответствовало меньшему риску рака груди у пациенток в менопаузе (OR = 0,50, 95% CI 0,26–0,96) (Германия) [16]. Снижение риска рецидива колоректальной аденомы также соответствовало более высокому уровню потребления витамина, по крайней мере, в двух странах (США, Франция) [17, 18]. Чем ближе уровень потребления витамина D к рекомендуемой суточной потребности (около 400 МЕ/сут), тем меньше риск. Например, риск рака поджелудочной железы был наибольшим при низких уровнях потребления витамина D (< 150 МЕ/сут). Риск прогрессивно снижался с увеличением дозы витамина D в пределах терапевтического диапазона (США) [3]: при потреблении 150–299 МЕ/сут OR = 0,78 (95% CI 0,59–1,0), а при дозе более 300 МЕ/сут OR = 0,57 (95% CI 0,40–0,83).

Поступление витамина D с пищей, лекарственными препаратами или его синтез под воздействием

УФ-облучения приводит к повышению концентрации биологически активных форм кальцифедиола (25-(ОН)-D<sub>3</sub>) и кальцитриола (1,25-(ОН)2-D<sub>3</sub>) в плазме крови. Общепринятым методом мониторинга метаболизма витамина D считается определение концентрации кальцитриола в плазме крови (<12,5 нмоль — сильный дефицит; >150 нмоль — гипervитаминоз) [19]. Большинство исследований доказательной медицины витамина D ориентированы именно на установление корреляций между уровнями активных форм витамина в плазме крови и риском различных онкологических заболеваний. Более высокие уровни кальцифедиола в плазме (но не выходящие за пределы терапевтического окна) соответствуют уменьшению онкологической смертности (OR = 0,52, 95% CI 0,29–0,94 (США) [20], снижению риска рака груди (OR = 0,61, 95% CI 0,40–0,92) [21, 22], 40–70% уменьшению риска колоректального рака (США [23]; Япония [24], мета-анализ [25]), а также снижению риска развития более тяжелых форм и рецидивов колоректального рака (США) [26, 27]. Как показывают результаты этих и других исследований, эффект снижения риска является дозозависимым: увеличение концентрации кальцифедиола в плазме крови на 10 нг/мл соответствовало уменьшению относительного риска на 25% (США) [28]; заболеваемость раком груди уменьшалась от OR = 0,57 до OR = 0,31 при увеличении содержания 25(ОН)D от 30 до 75 нмоль (Германия) [29].

Физиологический эффект активных форм витамина D зависит от **генетических факторов** и, прежде всего, от функциональных полиморфизмов генов VDR (рецептор витамина D) и VDBP (транспортный белок витамина D). Генотип Gc2-2 гена VDBP соответствовал снижению риска рака груди (OR = 0,72, 95% CI 0,54–0,96) у пациенток в менопаузе (США) [30], наряду с генотипом BB полиморфизма BsmI гена VDR (США) [31]. Генотип Tt полиморфизма VDR-TaqI соответствовал уменьшенному риску (OR = 0,70, 95% CI 0,54–0,90) кожной меланомы [32], а менее функциональный генотип ff полиморфизма VDR FokI был ассоциирован с увеличением риска рака предстательной железы и, в частности, более агрессивных форм заболевания (США) [12]. Полиморфизм в гене VDR взаимодействует с другими факторами: например, с семейной историей рака груди (Финляндия) [33] или с инсоляцией (США) [14]. Генотипы, характеризующиеся более высокой активностью рецептора (такие как FokI FF/Ff, TaqI tt, BglII BB), соответствовали понижению риска рака предстательной железы при адекватной инсоляции [14]. **Уровни эстрогенов** также могут влиять на взаимосвязь витамина D и риска онкологических заболеваний. Взаимодействие между уровнями эстрогенов (которые значительно повышены при регулярном приеме эстрогенсодержащих препаратов) и витамином D осуществляется, во всей

видимости, на уровне внутриклеточных сигнальных путей. Экспрессия функциональной формы рецептора витамина D зависит от фосфорилирования ERK1/2, вызываемого активацией рецепторов эстрогена [34, 35]. Несколько исследований доказательной медицины указали на взаимосвязь между эффективностью терапии витамином D и приемом эстрогенсодержащих препаратов. Так, зависимость между увеличением содержания кальцифедиола в плазме крови и уменьшением риска рака груди была намного более выражена ( $p < 0,0001$ ) у пациенток, никогда не проходивших курс гормональной терапии производными эстрогена (Германия) [29]. Результаты одного исследования (США) [36] даже указали на возможность того, что у пациенток, находящихся на гормональной терапии, применение витамина D может приводить к увеличению риска колоректального рака. В то же время у пациенток, не употребляющих препараты эстрогенов, наблюдается уменьшение заболеваемости колоректальным раком при употреблении витамина D<sub>3</sub> в дозе 400 МЕ/сут (OR = 0,7, 95% CI 0,5–1,1).

ДНК-связывающие домены рецепторов витамина D и эстрогенов содержат атомы цинка, необходимые для активации транскрипции (рис. 2). Следовательно, степень воздействия витамина D на транскрипцию соответствующих генов будет значительно меньше при **дефиците цинка** у конкретных пациентов. В то же время функционирование ряда киназ внутриклеточных сигнальных путей, вовлеченных в регулирование пролиферации и апоптоза (таких как MAP-киназы, MAPK-киназы, MAPKK-киназы и др.), в значительной степени зависит от **концентрации внутриклеточного магния**. Следовательно, дефицит магния также может значительно снизить терапевтический эффект витамина D.

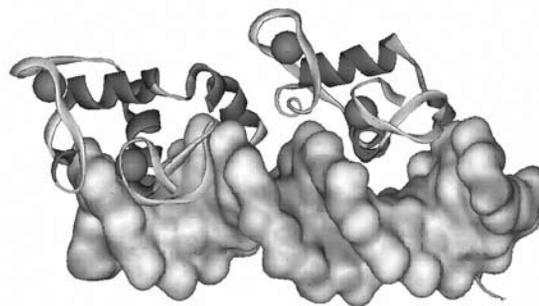


Рис. 2. Структура ДНК-связывающего домена рецептора витамина D (PDB файл 1kb2). Сферы представляют атомы цинка, необходимые для активации рецептором процессов транскрипции

## Биофизика взаимодействия витамина D с рецептором

Исследования, проведенные нами ранее, показали, что более гидрофильные (менее липофильные) хими-

ческие модификации кальцитриола могут обладать пониженной биологической активностью (по крайней мере, с точки зрения энергетики взаимодействия с рецептором витамина D) [37]. По всей видимости, гидрофильные формы витамина приводят к неблагоприятным изменениям молекулярной энергетики рецептора, что обуславливает более низкую энергию связывания. Одна из наиболее липофильных форм витамина D<sub>3</sub> (холекальциферол) входит в состав масляной формы препарата Витангол («Никомед»). Более липофильные (т. е. более жирорастворимые) формы витамина имеют большее сродство к рецептору витамина D по сравнению с менее липофильными (рис. 3). Это фундаментальное положение весьма существенно для оценки потенциальной антионкологической эффективности фармацевтических препаратов, содержащих витамин D в виде химически различных моноформ.

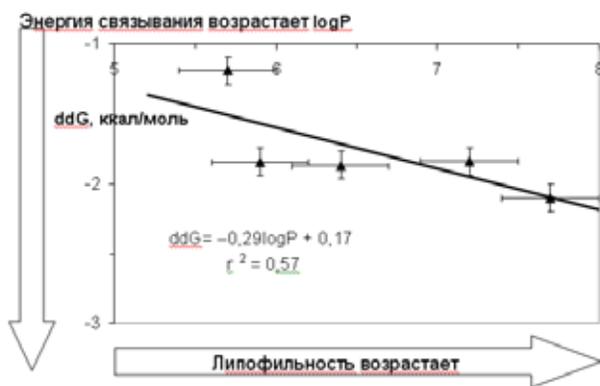


Рис. 3. Корреляция между липофильностью (logP) и энергией связывания с рецептором витамина D

Анализ комплексов рецептор–витамин показал, что рецептор взаимодействует с лигандами (различными формами витамина D) посредством 60–70 атомов в лигандсвязывающей полости. Эти атомы рецептора образуют всего лишь 5–7 водородных связей с молекулами дигидроксивитаминов. В то же время основная часть взаимодействий витамина и рецептора образована гидрофобными контактами атомов более 20 аминокислотных остатков (прежде всего, гидрофобных Tyr-143, Phe-150, Leu-233, Val-234, Ile-271, Ser-275, Trp-286, Tyr-295, Val-300, Leu-309 и Leu-313). Преобладание гидрофобных остатков в витаминсвязывающем участке рецептора (рис. 4) соответствует более высокой липофильности лигандов, взаимодействующих с рецептором.

Было также показано, что более липофильные формы витамина D демонстрируют не только большее сродство к одноименному рецептору, но и важные отличия по характеру взаимодействия витамина и рецептора в терминах молекулярных энергетических профилей (МЭП). МЭП являются

новой биофизической концепцией для анализа взаимосвязи структуры и функции белка и описывают индивидуальные вклады каждого аминокислотного остатка в стабильность исследуемого белка. Анализ МЭП рецептора витамина D<sub>3</sub> при связывании с различными производными витамина выявил несколько интересных деталей (рис. 5). Существенным отличием МЭП-комплексов с низколипофильными лигандами явилось увеличение числа дестабилизирующих остатков при образовании комплекса.

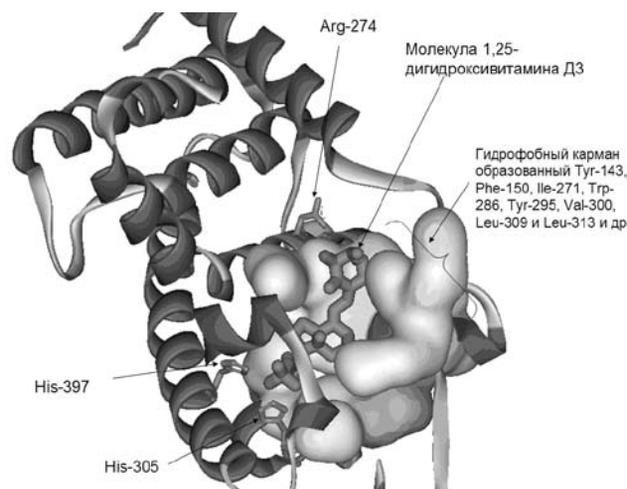


Рис. 4. Структура взаимодействий комплекса витамин–рецептор (на примере 1,25-(OH)D<sub>3</sub>, модель на основе PDB файла 2HB8)

Так, например, в случае высоколипофильных лигандов (см. рис. 5, а) Glu-277 являлся практически единственным дестабилизирующим остатком ( $\Delta G_{\text{ост}} > 0$ ). В то же время при образовании комплексов с производными витамина D с низкой липофильностью (рис. 5, б) количество дестабилизирующих остатков увеличивалось в 6–8 раз. Дестабилизация комплексов витамин–белок происходит за счет усиления неблагоприятных электростатических взаимодействий кислородов рецептора с атомами кислорода низколипофильных форм витамина. Таким образом, низколипофильные лиганды способствуют увеличению числа отталкивающих электростатических взаимодействий (минус-минус), что приводит к уменьшению стабильности комплекса витамин–рецептор и потенциально сниженной терапевтической эффективности низколипофильных лигандов.

## Заключение

Сформулированная в данной работе физиологическая модель взаимосвязи дефицита витамина D и онкологического риска основана на данных систематического

анализа молекулярной и клеточной физиологии человека. Взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды, описываемые данной моделью, подтверждаются данными доказательной медицины. Каждый из факторов, включенных в сформированную качественную модель, может значительно влиять на терапевтическую эффективность витамина D, наблюдаемую в клинических исследованиях. Предлагаемая качественная модель не только суммирует факты, выясненные при проведении фундаментальных и прикладных клинических исследований, но и указывает на перспективы при выполнении клинических исследований по доказательной медицине витамина D. В частности, практически не исследованы взаимодействия уровней активных форм витамина D с уровнями микроэлементов (прежде всего, цинка и магния), с функциональным состоянием печени и почек, с полиморфизмом гена белка-переносчика VDBP, а также влияние этих факторов на риск онкологических заболеваний.

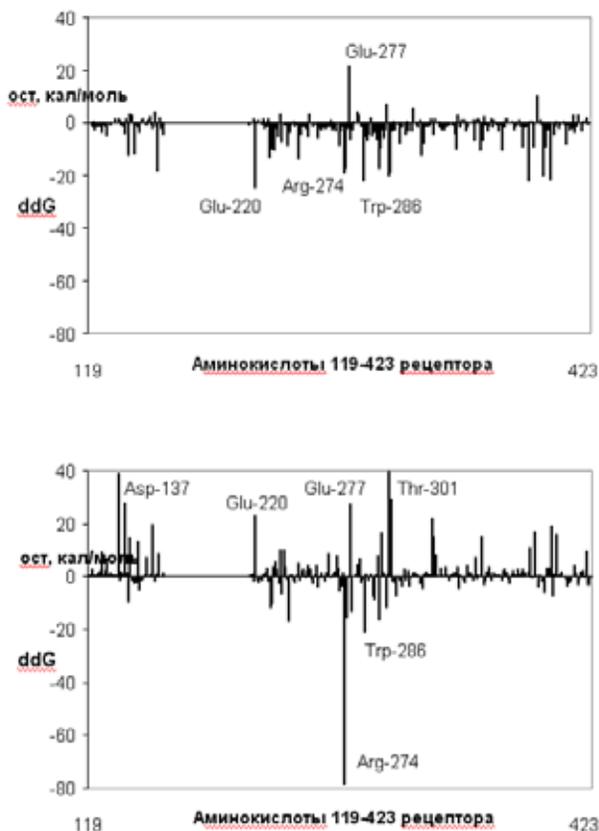


Рис. 5. Примеры дифференциальных энергетических профилей рецептора витамина D при взаимодействии с лигандами различной липофильности. Значения  $\Delta G_{\text{ост}}$  > 0 соответствуют дестабилизирующему вкладу того или иного остатка при образовании комплекса витамин–рецептор, а  $\Delta G_{\text{ост}}$  < 0 — стабилизирующему вкладу: а) связывание лиганда с высокой липофильностью (лиганд С33, 2 $\alpha$ -пропил-1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>, форма витамина, входящая в состав препарата Вигантол); б) лиганд с низкой липофильностью (лиганд О1С, 2 $\alpha$ -(3-гидроксипропил)-1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>)

Перспективы лонгитудинальных наблюдений за пациентами, получающими витамин D с целью профилактики опухолей, также связаны с использованием синтетических форм витамина как препаратов выбора. Точные синтетические копии природных витаминеров не содержат вредных примесей. Кроме того, более липофильные витаминеры витамина D<sub>3</sub> имеют большее сродство к одноименному рецептору, что соответствует более высокой терапевтической эффективности.

Таким образом, более систематизированное и глубокое понимание результатов биохимических, биофизических, молекулярно-генетических и клинико-эпидемиологических исследований способствует дальнейшему раскрытию многогранного воздействия витамина D<sub>3</sub> на организм человека.

## Литература

1. *Ingraham B. A.* Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer / B. A. Ingraham, B. Bragdon, A. Nohe // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008. — Vol. 24 (1). — P. 139–149.
2. *Lappe J. M.* Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial / J. M. Lappe, D. Travers-Gustafson, K. M. Davies [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85(6). — P. 1586–1591.
3. *Skinner H. G.* Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies / H. G. Skinner, D. S. Michaud, E. Giovannucci [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15 (9). — P. 1688–1695.
4. *Tuohimaa P.* Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation / P. Tuohimaa, E. Pukkala, G. Scelo [et al.] // *Europ. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 43 (11). — P. 1701–1712.
5. *Twombly R.* Negative Women's Health Initiative findings stir consternation, debate among researchers / R. Twombly // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98 (8). — P. 508–510.
6. *Wactawski-Wende J.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer / J. Wactawski-Wende, J. M. Kotchen, G. L. Anderson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354 (7). — P. 684–696.
7. *Torshin I. Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine / I. Yu. Torshin. — N. Y. : Nova Biomedical Books, 2007. — P. 35–67.
8. *Nagpal S.* Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands / S. Nagpal, N. Songqing, R. Radhakrishnan // *Full Text Endocrine Rev.* — 2005. — Vol. 26 (5). — P. 662–687.
9. *Yee Y. K.* Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer / Y. K. Yee, S. R. Chintalacheruvu, J. Lu, S. Nagpal // *Mini Rev Med Chem.* — 2005. — Vol. 5 (8). — P. 761–778.
10. *Martin S.* New agents in clinical oncology / S. Martin // *Drugs.* — 2007. — Vol. 10 (2). — P. 99–101.
11. *Porojnicu A. C.* Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway. Does Vitamin D from the sun play a role? / A. C. Porojnicu, T. E. Robsahm, A. Dahlback [et al.] // *Lung Cancer.* — 2007. — Vol. 55 (3). — P. 263–270.
12. *Li H.* Prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer / H. Li, M. J. Stampfer, J. B. Hollis [et al.] // *PLoS Med.* — 2007. — Vol. 4 (3). — P. e103.
13. *Garland C. F.* Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis / C. F. Garland, E. D. Gorham, S. B. Mohr [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 103 (3–5). — P. 708–711.
14. *John E. M.* Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms,

- and risk of advanced prostate cancer E. M. John, G. G. Schwartz, J. Koo [et al.] // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65 (12). — P. 5470–5479.
15. *Knight J. A.* Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study / J. A. Knight, M. Lesosky, H. Barnett [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2007. — Vol. 16 (3). — P. 422–429.
  16. *Abbas S.* Dietary vitamin D and calcium intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study / S. Abbas, J. Linseisen, J. Chang-Claude // *Nutr. Cancer.* — 2007. — Vol. 59 (1). — P. 54–61.
  17. *Hartman T. J.* The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas / T. J. Hartman, P. S. Albert, K. Snyder [et al.] // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135 (2). — P. 252–259.
  18. *Senesse P.* Tobacco use and associations of beta-carotene and vitamin intakes with colorectal adenoma risk / P. Senesse, M. Touvier, E. Kesse [et al.] // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135 (10). — P. 2468–2472.
  19. *Van den Berg H.* Vitamin D / H. Van den Berg // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 1993. — Vol. 63 (4). — P. 257–259.
  20. *Ng K.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer / K. Ng, J. A. Meyerhardt, K. Wu [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26 (18). — P. 2984–2991.
  21. *Lin J.* Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women / J. Lin, J. E. Manson, I. M. Lee [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167 (10). — P. 1050–1059.
  22. *Janowsky E. C.* Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. / E. C. Janowsky, G. E. Lester, C. R. Weinberg [et al.] // *Public. Health Nutr.* — 1999. — Vol. 2 (3). — P. 283–291.
  23. *Wu K.* A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. K. Wu, D. Feskanich, C. S. Fuchs [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99 (14). — P. 1120–1129.
  24. *Otani T.* Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study / T. Otani, M. Iwasaki, S. Sasazuki [et al.] // *Brit. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 97 (3). — P. 446–451.
  25. *Gorham E. D.* Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis / E. D. Gorham, C. F. Garland, F. C. Garland [et al.] // *Amer. J. Prev. Med.* — 2007. — Vol. 32 (3). — P. 210–216.
  26. *Peters U.* Circulating vitamin D metabolites, polymorphism in vitamin D receptor, and colorectal adenoma risk / U. Peters, R. B. Hayes, N. Chatterjee [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2004. — Vol. 13 (4). — P. 546–552.
  27. *Martinez M. E.* Calcium, vitamin D, and risk of adenoma recurrence (United States) / M. E. Martinez, J. R. Marshall, R. Sampliner [et al.] // *Cancer Causes Control.* — 2002. — Vol. 13 (3). — P. 213–220.
  28. *Peters U.* Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas / U. Peters, K. A. McGlynn, N. Chatterjee [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2001. — Vol. 10 (12). — P. 1267–1274.
  29. *Abbas S.* Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer: results of a large case-control study / S. Abbas, J. Linseisen, T. Slanger [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2008. — Vol. 29 (1). — P. 93–99.
  30. *Abbas S.* The Gc2 allele of the vitamin D binding protein is associated with a decreased postmenopausal breast cancer risk, independent of the vitamin D status / S. Abbas, J. Linseisen, T. Slanger [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2008. — Vol. 17 (6). — P. 1339–1343.
  31. *Trabert B.* Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk in a large population-based case-control study of Caucasian and African-American women / B. Trabert, K. E. Malone, J. R. Daling [et al.] // *Breast Cancer Res.* — 2007. — Vol. 9 (6). — P. R84.
  32. *Li C.* Genetic variants of the vitamin D receptor gene alter risk of cutaneous melanoma / C. Li, Z. Liu, Z. Zhang, [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2007. — Vol. 127 (2). — P. 276–280.
  33. *Sillanpaa P.* Vitamin D receptor gene polymorphism as an important modifier of positive family history related breast cancer risk / P. Sillanpaa, A. Hirvonen, V. Kataja [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 2004. — Vol. 14 (4). — P. 239–245.
  34. *Gilad L. A.* Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells / L. A. Gilad, T. Bresler, J. Gnainsky [et al.] // *J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 185 (3). — P. 577–592.
  35. *Gilad L. A.* Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor / L. A. Gilad, B. Schwartz // *J. Mol. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 38 (6). — P. 603–618.
  36. *Ding E. L.* Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial / E. L. Ding, Mehta S., W. W. Fawzi, E. L. Giovannucci // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 122 (8). — P. 1690–1694.
  37. *Громова О. А.* Место витамина D в лечении рахита у детей / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. М. Гупало [и др.] // *Педиатрия.* — 2008. — № 8.