

Физиологическая модель взаимосвязи витамина D₃ с онкологическими заболеваниями и данные доказательной медицины

И.Ю. Торшин^{1,3}, О.А. Громова^{1,2}

¹РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО

²ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия

³ГОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Введение

Витамины поступают с пищей и необходимы для поддержания нормального гомеостаза организма человека. Каждый из витаминов оказывает свое уникальное физиологическое воздействие через специфические молекулярные механизмы. Так, жирорастворимые витамины группы D сначала преобразуются в активную форму посредством биотрансформаций а затем взаимодействуют со специфическими рецепторами (рис. 1). Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже, под действием УФ облучения, образуется витамин D₃. В печени витамин D₃ гидроксيليруется, превращается в 25-оксихолекальциферол (кальцифедиол, 25-OH-D₃) при посредстве 25-гидроксилазы. В почках при посредстве α-гидроксилазы кальцифедиол трансформируется в 1,25-дioxихолекальциферол (кальцитриол, 1,25-(OH)₂-D₃), наиболее активную форму витамина. Эта форма витамина переносится в кровяном русле витамин D-связывающим белком (VDBP). Биологическое воздействие активной формы витамина осуществляется через связывание с рецептором витамина D (VDR). Рецептор витамина D, подобно эстроген-рецепторам, является фактором транскрипции, который, в частности, регулирует экспрессию белков вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора.

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 эффект витамина D против развития рака следует из его роли как транскрипционного фактора, который регулирует рост клеток, дифференцировку, апоптоз и другие клеточные механизмы, вовлеченные в развитие опухолей [1]. Данные фундаментальных исследований по клеточной биологии подтверждают-ся многочисленными данными доказательной ме-

дицины. В течение четырёх лет клинических испытаний дотации витамина D (1100 МЕ/сутки) приводят к снижению относительного риска заболеваемости раком на 60 % [2]. Заболеваемость раком поджелудочной железы в выборке из более чем 120 тыс. человек сократилась на 43 % [3]. Недавнее эпидемиологическое исследование, включившее не менее 4 млн. человек в 13 странах, показало отличие между заболеваемостью раком между «более солнечными» и «менее солнечными» странами весьма значительно [4].

Взаимосвязь между приёмом терапевтических доз витамина D и уменьшением риска онкологических заболеваний многостадийна и включает ряд дополнительных факторов, которые могут повлиять на терапевтическую онкопротективную эффективность препаратов на основе витамина D. Схема на рис. 1, например, указывает на наличие, по крайней мере, 6 стадий, опосредующих влияние витамина D на транскрипцию генов. На каждой из этих стадий действуют определённые факторы (такие как, например, суммарный уровень УФ облучения данного пациента, 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 при приёме витамина D.

Помимо рассмотренных выше фундаментальных факторов, не менее важное влияние на антионкологическую эффективность конкретного препарата на основе D₃ имеет способ производства препарата. Например, препарат Витангол (Никомед) является точной синтетической копией холекальциферола и не содержит побочных 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, кетон, гидроксикислот). Эти примеси не только могут отрицательно влиять на терапевтическую активность конкретного препарата витамина D, но и приводить к увеличению онкориска. Пренебреже-

Рис. 1. Молекулярные механизмы воздействия витамина D₃ на физиологию человека

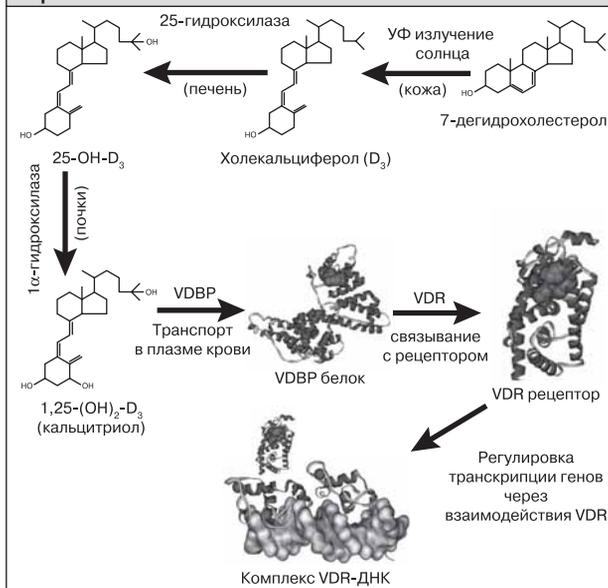
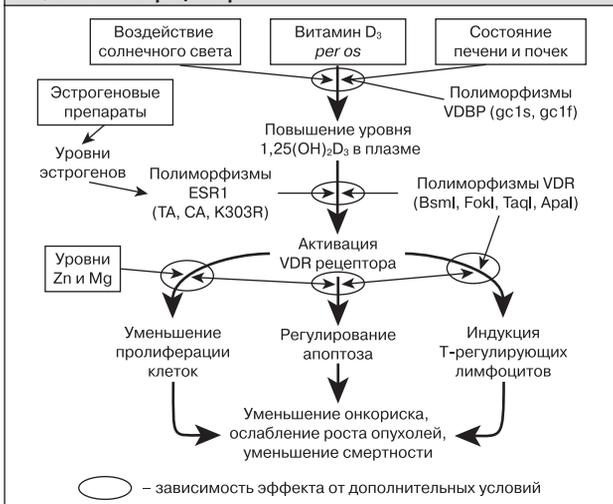


Рис. 2. Антионкологический эффект витамина D. ESR1, эстроген рецептор; VDBP, витамин D-связывающий транспортный белок; VDR, витамин D-рецептор



ние вышеупомянутыми и другими факторами при проведении исследований в стиле доказательной медицины приводит к появлению т. н. «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 физиологии исследуемой проблемы. Такого рода многофакторный анализ избегает редукционизм 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 проводим сравнение построенной нами качественной модели с данными доказательной медицины, генетической эпидемиологии и биофизики взаимодействия витамина D с рецептором.

Физиологическая модель взаимосвязи витамина D с онкологическими заболеваниями

На основе систематического анализа уровней биологической функции, мы сформулировали качественную модель взаимосвязи между риском онкологических заболеваний и витамином D (рис. 2). Данная диаграмма включает основные молекулярные механизмы воздействия витамина D (см. рис. 1), хотя не отражает, например, полиморфизмы в генах гидроксилаз, которые потенциально также могут влиять на биотрансформации витамина D и, следовательно, на биодоступность активных форм витамина.

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

цитах. Активация транскрипции посредством VDR в этих и других типах клеток имеет антипролиферативный, пролиферативный и иммуномодулирующий эффекты [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-каппа-B-транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку и рост клеток [10]. Так как рецепторы витамина D представлены практически во всех тканях тела, механизмы антионкологического воздействия витамина D 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 диаграммы на рис. 2, иммуномодулирующие эффекты витамина D опосредуются рядом дополнительных факторов. Эти факторы определяют, прежде всего, уровни витамина D в плазме крови, а также степень активации рецептора витамина D. Учёт этих факторов принципиален для адекватного планирования последующих исследований по терапевтическим эффектам витамина D и для получения достоверных положительных результатов. Далее мы последовательно разбираем каждый из этих факторов, приводя при этом результаты соответствующих исследований доказательной медицины. Использованные нами критерии отбора достоверных исследований по доказательной медицине описаны в [7]. Цитируемые исследования были выполнены, в основном, на популяционных выборках европеоидов. Следует отметить, что ни одно из исследований не учитывало все факторы, приведённые в модели на рис. 2 и большинство исследований принимает в учёт всего лишь нескольких факторов и их взаимодействий. В то же время, результаты всей совокупности приводимых ниже исследований подтверждают практически все зависимости и соотношения, отображенные в сформулированной нами физиологической модели.

Витамин D синтезируется под воздействием УФ и, следовательно, суммарные уровни облучения солнцем влияют на синтез и уровни витамина D. В частности, существуют значительные отличия между заболеваемостью раком в странах с разной инсоляцией [4]. Сезонные колебания кальцитриола в плазме также связаны с изменением роста заболеваемости раком в период недостаточной инсоляции. Максимальный уровень витамина D₃ в сыворотке крови отмечается с июля по сентябрь, а в соответствующий зимний период уровень витамина D₃ снижается на 20–120 %. Эти колебания коррелируют с ростом заболеваемости раком лёгкого в зимний период. Возможен прогноз зимнего роста заболеваемости не только раком лёгкого, но и раком толстой кишки, простаты, молочной железы, лимфомы Ходжкина (Норвегия, [11]). В то время как в летне-осенний период умеренный дефицит витамина D (кальцифедиол < 20 нг/мл) наблюдается всего лишь у 13 % обследованных, в зимне-весенний период эта цифра возрастает до 36 % (США, [12]), что может связано с повышенным риском развития рака простаты в период низкой инсоляции. Умеренная инсоляция приводит к повышению уровней кальцифедиола до 50 нг/мл и к 50 % уменьшению риска рака молочной железы [13] и простаты [14]. Следует отметить, что инсоляция в определённом возрасте может иметь принципиальное значение на онкологический риск. Так, регулярная физиологическая инсоляция в возрасте 10–19 лет приводит к значительному сниже-

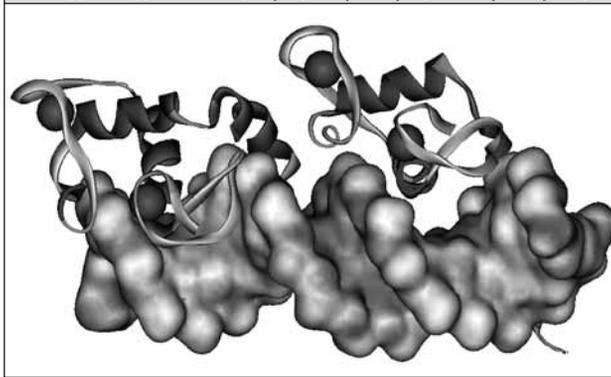
нию риска рака молочной железы (OR = 0,65; 95 % CI 0,50–0,85, P = 0,0006). Данный возрастной период соответствует интенсивному росту и развитию организма [Канада, [15]].

Поступление витамина D с пищей и/или препаратами является не менее важным источником необходимого организму витамина D, чем инсоляция. Регулярное употребление в пищу продуктов богатых витамином D, таких как печень трески, тунец, натуральное молоко приводит к значительному снижению риска рака груди (Канада, [15]). По сравнению с низким уровнем (< 2 мкг/сут), высокие уровни употребления витамина D (> 5 мкг/сут) соответствовали уменьшенному риску рака груди у пременопаузных пациенток (OR = 0,50; 95 % CI 0,26–0,96, Германия, [16]). Уменьшение риска рецидива колоректальной аденомы также соответствовало более высокому уровню принимаемого витамина, по крайней мере, в двух странах (США, [17]; Франция, [18]). Чем ближе уровень употребления витамина D к рекомендуемой суточной потребности (~ 400 МЕ/сут), тем сильнее уменьшение риска. Например, риск рака поджелудочной железы был наиболее высок при низких уровнях потребления (< 150 МЕ/сут). Риск прогрессивно снижался с увеличением дозы витамина D в пределах терапевтического диапазона (США, [3]): при 150–299 МЕ/сут понижение риска составило OR = 0,78 (0,59–1,0), а при > 300 МЕ/сут риск уменьшался (OR = 0,57; 95 % CI 0,40–0,83).

Витамин D, поступающий с пищей, лекарственными препаратами или синтезированный под воздействием УФ, приводит к повышению уровней биологически активных форм витамина кальцифедиола (25-(ОН)-D₃) и кальцитриола (1,25-(ОН)₂-D₃) в плазме крови. Общепринятым методом мониторинга метаболизма витамина D считается определение концентрации кальцитриола в плазме (< 12,5 наномоль – сильный дефицит; > 150 наномоль – гипервитаминоз) [19]. Большинство исследований по доказательной медицине 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; 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 тяжёлых форм и рецидивов колоректального рака (США, [26, 27]). Как показывают результаты этих и других исследований, эффект снижения риска является дозозависимым: увеличение уровня 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 уровней 25-(ОН)-D от 30 до 75 нМ (Германия, [29]).

Величина физиологического эффекта производимого активными формами 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 уменьшению риска рака груди (OR = 0,72, 0,54–0,96) у пациенток в менопаузе (США, [30]), наряду с генотипом ВВ полиморфизма BsmI гена VDR (США, [31]). Генотип Tt полиморфизма VDR-TaqI соответствовал уменьшенному риску (0,70, 0,54–0,90) кожной меланомы [32], а менее функциональный генотип ff полиморфизма VDR FokI был ассоциирован с увеличением риска рака простаты и, в частности, более аг-

Рис. 3. Структура ДНК-связывающего домена рецептора витамина D (PDB файл 1kb2). Сферы представляют атомы цинка необходимые для активации рецептором процессов транскрипции



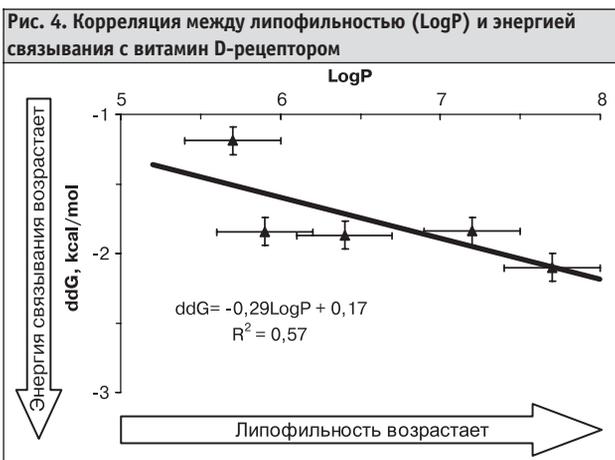
рессивных форм заболевания (США, [12]). Полиморфизмы в гене VDR взаимодействуют с другими факторами: например, с семейной историей рака груди (Финляндия, [33]) или с инсоляцией (США, [14]). Генотипы, характеризующиеся более высокой активностью рецептора (такие как FokI FF/Ff, TaqI tt, BglI ВВ) соответствовали понижению риска рака простаты 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 приёме эстроген-содержащих препаратов) и витамином D осуществляется, по всей видимости, на уровне внутриклеточных сигнальных путей. Экспрессия функциональной формы рецептора витамина D зависит от ERK1/2 фосфорилирования, вызываемого активацией эстроген-рецепторов [34, 35]. Несколько исследований доказательной медицины указали на взаимосвязь между эффективностью терапии витамином D и приёмом эстроген-содержащих препаратов. Так, зависимость между увеличением уровней кальцифедиола плазмы с уменьшением риска рака груди была намного более ярко выражена (P < 0,0001) у пациенток, никогда не проходивших курс гормональной терапии производными эстрогена (Германия, [29]). Более того, 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 400 МЕ/сут витамина D₃ (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. 3). 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 вовлечённых в регулирование пролиферации и апоптоза (таких как MAP киназы, MAPK киназы, MAPKK киназы и др.) зависит в значительной степени от концентрации внутриклеточного магния. Следовательно, дефицит магния также может значительно уменьшить терапевтический эффект витамина D.

Биофизика взаимодействия витамина D с рецептором

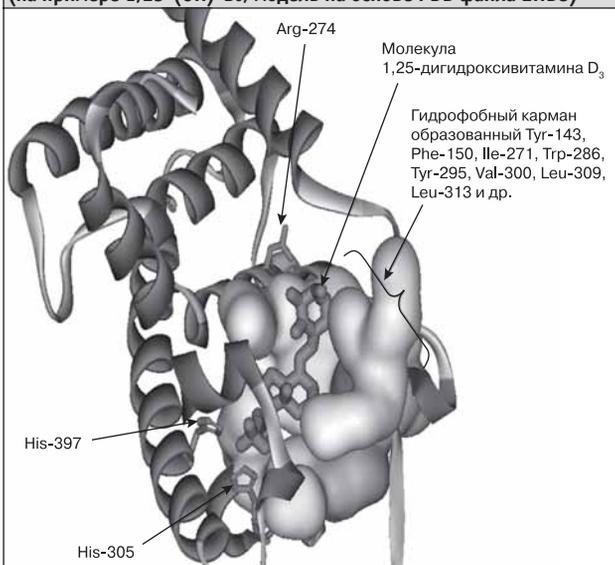
Исследования проведённые нами ранее показали, что более гидрофильные (менее липофильные) химические модификации кальцитриола могут об-



ладать 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 D₃ (холекальциферол) входит в состав масляной формы препарата Витангол. Более липофильные (т. е. более жирорастворимые) формы витамина имеют большее сродство к рецептору витамина D по сравнению с менее липофильными формами (рис. 4). Это фундаментальное положение весьма существенно в оценке потенциальной антионкологической эффективности фармацевтических препаратов содержащих витамин D в виде химически различных моноформ.

Анализ комплексов рецептор-витамин показал, что рецептор взаимодействует с лигандами (различными формами витамина D) посредством 60–70 атомов в лиганд-связывающей полости. Эти атомы рецептора образуют всего лишь 5–7 водородных связей с молекулами дигидроксивитаминов. В то же время, основная часть взаимодействий витамин-рецептор образована гидрофобными контактами атомов более двух десятков 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 витамин-связывающем участке рецептора (рис. 5) соответствует более высокой липофильности лигандов взаимодействующих с рецептором.

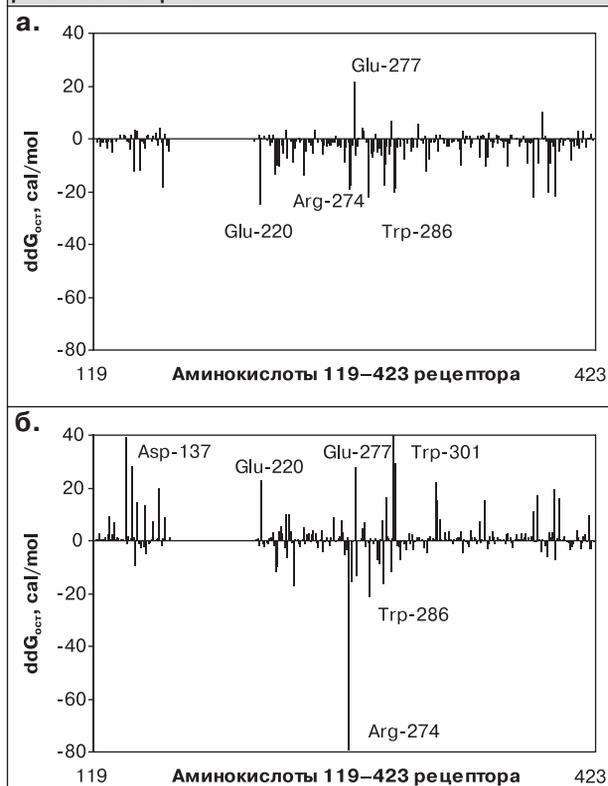
Рис. 5. Структура взаимодействий комплекса витамин-рецептор (на примере 1,25-(OH)-D₃, модель на основе PDB файла 2NB8)



Было также показано, что более липофильные формы витамина D не только демонстрируют большее сродство к одноименному рецептору, но и важные отличия по характеру взаимодействия витамин – рецептор 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 D₃ при связывании с различными производными витамина выявил несколько интересных деталей (см. рис. 5). Существенным отличием МЭП комплексов с низколипофильными лигандами явилось увеличение числа дестабилизирующих остатков при образовании комплекса.

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

Рис. 6 (а, б). Примеры дифференциальных энергетических профилей рецептора витамина D при взаимодействии с лигандами различной липофильности



Примечание. Значения $\Delta G_{ост} > 0$ соответствуют дестабилизирующему вкладу того или иного остатка при образовании комплекса витамин – рецептор, а $\Delta G_{ост} < 0$ соответствует стабилизирующему вкладу

а – Связывание лиганда с высокой липофильностью (лиганд С33, 26-пропил-16,25-дигидроксивитамин D₃, форма витамина входящая в состав препарата Витангол), **б** – Лиганд с низкой липофильностью (лиганд О1С, 26-(3-гидроксипропил)-16,25-дигидроксивитамин D₃)

Заклучение

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

Перспективы лонгитудинальных наблюдений за пациентами, получающих 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 D₃ имеют более высокое сродство к одноименному рецептору, что соответствует более высокой терапевтической эффективности.

Таким образом, многогранное воздействие витамина D₃ продолжает раскрывать свои секреты в связи с формированием более систематизированного и глубокого понимания результатов биохимических, биофизических, молекулярно-генетических и клинико-эпидемиологических исследований.

Литература

1. *Ingraham B.A., Bragdon B., Nohe A.* Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer // *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 1: 139–149.
2. *Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P.* Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 6: 1586–1591.
3. *Skinner H.G., Michaud D.S., Giovannucci E., Willett W.C., Colditz G.A., Fuchs C.S.* Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 9: 1688–1695.
4. *Tuohimaa P., Pukkala E., Scelo G. et al.* Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation // *Eur J Cancer.* 2007; 43: 11: 1701–12.
5. *Twombly R.* Negative Women's Health Initiative findings stir consternation, debate among researchers // *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 8: 508–510.
6. *Wactawski-Wende J., Kotchen J.M., Anderson G.L. et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer // *N Engl J Med.* 2006; 354: 7: 684–696.
7. *Torshin I.Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2007, ISBN: 1600217524: 35–67.
8. *Nagpal S., Songqing N., Radhakrishnan R.* Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands Full Text // *Endocrine Reviews.* 2005; 26: 5: 662–687.
9. *Yee Y.K., Chintalacharuvu S.R., Lu J., Nagpal S.* Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer // *Mini Rev Med Chem.* 2005; 5: 8: 761–778.
10. *Martin S.* New agents in clinical oncology // *IDrugs.* 2007 Feb; 10: 2: 99–101.
11. *Porojnicu A.C., Robsahm T.E., Dahlback A., Berg J.P., Christiani D., Bruland O.S., Moan J.* Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway. Does Vitamin D from the sun play a role? // *Lung Cancer.* 2007; 55: 3: 263–70.
12. *Li H., Stampfer M.J., Hollis J.B., Mucci L.A., Gaziano J.M., Hunter D., Giovannucci E.L., Ma J.* A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer // *PLoS Med.* 2007; 4: 3: e103.

13. *Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B. et al.* Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 3–5: 708–711.
14. *John E.M., Schwartz G.G., Koo J., Van Den Berg D., Ingles S.A.* Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of advanced prostate cancer // *Cancer Res.* 2005; 65: 12: 5470–5479.
15. *Knight J.A., Lesosky M., Barnett H., Raboud J.M., Vieth R.* Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 3: 422–429.
16. *Abbas S., Linseisen J., Chang-Claude J.* Dietary vitamin D and calcium intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study // *Nutr Cancer.* 2007; 59: 1: 54–61.
17. *Hartman T.J., Albert P.S., Snyder K. et al.* The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas // *J Nutr.* 2005; 135: 2: 252–259.
18. *Senesse P., Touvier M., Kesse E., Faivre J., Boutron-Ruault M.C.* Tobacco use and associations of beta-carotene and vitamin intakes with colorectal adenoma risk // *J Nutr.* 2005; 135: 10: 2468–2472.
19. *van den Berg H.* Vitamin D // *Int J Vitam Nutr Res.* 1993; 63: 4: 257–259.
20. *Ng K., Meyerhardt J.A., Wu K. et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer // *J Clin Oncol.* 2008; 26: 18: 2984–2991.
21. *Lin J., Manson J.E., Lee I.M., Cook N.R., Buring J.E., Zhang S.M.* Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women // *Arch Intern Med.* 2007; 167: 10: 1050–1059.
22. *Janowsky E.C., Lester G.E., Weinberg C.R., Millikan R.C., Schildkraut J.M., Garrett P.A., Hulka B.S.* Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk // *Public Health Nutr.* 1999; 2: 3: 283–291.
23. *Wu K., Feskanich D., Fuchs C.S., Willett W.C., Hollis B.W., Giovannucci E.L.* A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 14: 1120–9.
24. *Otani T., Iwasaki M., Sasazuki S., Inoue M., Tsugane S.* Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study // *Br J Cancer.* 2007; 97: 3: 446–51.
25. *Gorham E.D., Garland C.F., Garland F.C. et al.* Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis // *Am J Prev Med.* 2007; 32: 3: 210–216.
26. *Peters U., Hayes R.B., Chatterjee N. et al.* Circulating vitamin D metabolites, polymorphism in vitamin D receptor, and colorectal adenoma risk // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 4: 546–552.
27. *Martinez M.E., Marshall J.R., Sampliner R., Wilkinson J., Alberts D.S.* Calcium, vitamin D, and risk of adenoma recurrence (United States) // *Cancer Causes Control.* 2002; 13: 3: 213–220.
28. *Peters U., McGlynn K.A., Chatterjee N., Gunter E., Garcia-Closas M., Rothman N., Sinha R.* Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10: 12: 1267–1274.
29. *Abbas S., Linseisen J., Slinger T. et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer—results of a large case-control study // *Carcinogenesis.* 2008; 29: 1: 93–9.
30. *Abbas S., Linseisen J., Slinger T., Kropp S., Mutschelknauss E.J., Flesch-Janys D., Chang-Claude J.* The Gc2 allele of the vitamin D binding protein is associated with a decreased postmenopausal breast cancer risk, independent of the vitamin D status // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 6: 1339–1343.
31. *Trabert B., Malone K.E., Daling J.R. et al.* Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk in a large population-based case-control study of Caucasian and African-American women // *Breast Cancer Res.* 2007; 9: 6: R84.
32. *Li C., Liu Z., Zhang Z. et al.* Genetic variants of the vitamin D receptor gene alter risk of cutaneous melanoma // *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 2: 276–80.
33. *Sillanpaa P., Hirvonen A., Kataja V., Eskelinen M., Kosma V.M., Uusitupa M., Vainio H., Mitrunen K.* Vitamin D receptor gene polymorphism as an important modifier of positive family history related breast cancer risk // *Pharmacogenetics.* 2004; 14: 4: 239–245.
34. *Gilad L.A., Bresler T., Gnainsky J., Smirnoff P., Schwartz B.* Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells // *J Endocrinol.* 2005; 185: 3: 577–592.
35. *Gilad L.A., Schwartz B.* Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor // *J Mol Endocrinol.* 2007; 38: 6: 603–618.
36. *Ding E.L., Mehta S., Fawzi W.W., Giovannucci E.L.* Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial // *Int J Cancer.* 2008; 122: 8: 1690–1694.
37. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Гупало Е.М. и др.* Место витамина D в лечении рахита у детей // «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского. 2008; 8.