

# Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования

12.02.2020

00:00

2271

О. А. Громова, д.м.н., проф., научный рук. института фармакоинформатики<sup>1</sup>

И. Ю. Торшин, к. ф-м. н., с.н.с.<sup>1</sup>

Н. К. Тетруашвили, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

В. М. Коденцова, д.б.н., проф. лаборатории изучения витаминов и микроэлементов<sup>3</sup>

К. В. Рудаков, д.м.н., проф., академик РАН, зам. директора по научной работе<sup>1</sup>

1. ФГУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление"» Российской академии наук, г. Москва.

2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва.

3. ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Российской академии наук, г. Москва.

## *Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research*

O.A. Gromova, I. Yu. Torshin, N.K. Tetrushvili, V.M. Kodentsova, K.V. Rudakov

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and

Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Moscow, Russia.

<i>Резюме</i>	<i>Summary</i>
<p><i>Витамин А (ретиноиды) представляет собой гормональный фактор роста, для которого имеются соответствующие рецепторы (рецепторы ретиноидов) и который принципиально необходим для роста и дифференциации клеток плаценты и плода. Во время беременности потребность в витамине А возрастает, что требует сбалансированного подхода к дозированию витамина А.</i></p> <p><i>Молекулярные и клинические эффекты физиологических доз витамина А у беременной и плода зависят от обеспеченности другими витаминами и микроэлементами. Поэтому</i></p>	<p><i>Vitamin A (retinoids) is a hormonal growth factor for which there are corresponding receptors (retinoid receptors) and which is fundamentally necessary for the growth and the differentiation of the cells of the placenta and the fetus. During pregnancy, the need for the vitamin A increases thus requiring a balanced approach to the dosage of the vitamin A. The molecular and the clinical effects of the physiological doses of the vitamin A during pregnancy and in the fetus depend on the availability of other vitamins and trace elements. Supplements of the vitamin A in</i></p>

<p>дотации витамина А в комплексе с другими микронутриентами способствуют: 1) снижению риска расщелин верхнего неба, диафрагмальных грыж, дефектов нервной трубки, гипертрофического стеноза привратника и других витамин-А-зависимых пороков развития; 2) нормализации веса при рождении; 3) экспрессии генов белков сурфактанта легких, профилактике бронхопульмонарной дисплазии и хронических заболеваний легких (бронхиолит, бронхит, бронхиальная астма, пневмония) в раннем возрасте; 4) снижению смертности от кори; 5) рождению ребенка с лучшими показателями роста и с бóльшим баллом по шкале Апгар; 6) предотвращению развития аллергии у детей; 7) профилактике анемии; 8) улучшению когнитивного и поведенческого развития детей в раннем возрасте.</p> <p>Ключевые слова: витамин А, беременные, плод, линейка Элевит®.</p>	<p><i>combinations with other essential micronutrients contribute to (1) reducing the risk of cleft lip/palate, diaphragmatic hernia, neural tube defects, hypertrophic stenosis of the pylorus and other vitamin A-dependent malformations, (2) normalization of birth weight, (3) expression of lung surfactant proteins, prevention of the bronchopulmonary dysplasia and of the chronic lung diseases (bronchiolitis, bronchitis, bronchial asthma, pneumonia) at an early age, (4) reduction in the measles mortality, (5) the child birth the best anthropometric parameters and with a high Apgar score, (6) preventing the development of allergy in children, (7) preventing anemia, (8) improving cognitive and behavioral development of children.</i></p> <p><i>Key words: vitamin A, pregnant, fetus, Elevit</i></p>
---	---

## Введение

В период беременности организм матери является единственным источником всех макро- и микронутриентов для развивающегося плода. Недостаток микронутриентов во время внутриутробного развития может проявляться в широком диапазоне патологий: от легкой степени гипотрофии плода или нарушений иммунитета до формирования аномалий развития плода, несовместимых с жизнью. Для обеспечения беременной и плода микронутриентами необходимо поступление в организм адекватного количества микронутриентов, их адекватные фармакокинетика (т.е. всасывание) и фармакодинамика (в т.ч. метаболизм ферментными системами организма). Например, поступление витамина А в форме бета-каротина в существенной мере зависит от активности бетакаротинмонооксигеназы (ген *BCMO1*), перерабатывающей неактивный бета-каротин в биологически активные формы витамина А. При наличии в генетическом профиле беременной полиморфизмов гена *BCMO1*, снижающих активность фермента, фармакодинамика бета-каротина резко ухудшится [1], что приведет к функциональному дефициту витамина А. Поэтому женщинам с соответствующими полиморфизмами гена *BCMO1* не целесообразно применять препараты для беременных, содержащие только бета-каротин.

Витамин А относится к жирорастворимым витаминам с гормоноподобным действием. Активные метаболиты витамина А (ретиноиды) регулируют сложные взаимодействия многочисленных генов, принимающих участие в процессах роста и дифференциации клеток во время морфогенеза.

Ретинол участвует в формировании скелета, обеспечивает обновление клеток эпителия кожи и слизистых оболочек плода, сурфактанта легких, формировании органа зрения и иммунитета, наборе нормальной массы тела плода [2]. Как при дефиците, так и при избытке витамина А протекание описанных выше процессов нарушается. Несмотря на повсеместное преобладание недостаточности у женщин репродуктивного возраста [3–6], существует опасность формирования ятрогенных гипервитаминозов А. С 1950-х годов стало известно, что потребление витаминов в т. н. гипердозах (пилинг ретиноевой кислотой, ретиноидов и прием некоторых офтальмологических препаратов и др.) может иметь негативные последствия для беременности. Следует подчеркнуть слово «гипердоза», подразумевающее превышение установленных норм в несколько раз (3–10 раз). Например, установленные в РФ нормы потребления витамина А для беременных и кормящих составляют 1 000–1 300 мкг в сутки т. н. ретиноловых эквивалентов (3 333–4 333 МЕ в сутки), так что гипердозы составят 3 000–13 000 мкг в сутки (10 000–43 333 МЕ в сутки).

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа литературы по эффектам витамина А во время беременности, рассмотрены биохимические, фармакологические и клинические особенности витамина А.

Таблица 1

Ключевое слово (англ.)	Перевод	$n_1$	$n_2$	$D_{инф}$	$\alpha$
Retinoic acid	Ретиноевая кислота	1095	6	1091,40	2
Administration dosage of vitamin A	Дозировка витамина А	815	10	808,98	3
Infant newborn	Новорожденный	675	10	668,94	5
Vitamin A deficiency	Дефицит витамина А	637	0	637	6
Pregnancy complications	Осложнения беременности	532	13	523,94	7
Gene expression	Экспрессия генов	428	1	427,41	14
Nutritional physiological	Питательный физиологический	362	0	362	22
Child, preschool	Детский, дошкольный	280	3	278,20	31
Maternal-fetal exchange	Система «мать — плацента — плод»	270	2	268,81	32
Receptors retinoic	Рецепторы ретиноидов	265	0	265	33
Embryo	Эмбрион	248	0	248	38
Cell differentiation	Клеточная дифференциация	213	0	213	46
Proteins metabolism	Метаболизм белков	185	0	185	60
Folic acid	Фолиевая кислота	174	0	174	70
Body weight	Масса тела	156	1	155,41	89
Ascorbic acid	Аскорбиновая кислота	148	0	148	96
Transcription factors	Транскрипционные факторы	141	0	141	101
Cleft palate	Расщелина неба	136	0	136	108
Growth factor	Фактор роста	135	0	135	111
Neural tube	Нервная трубка	137	10	130	118
Teratogenic effects	Тератогенные эффекты	80	7	74,92	307

Примечание. Список слов был получен в результате компьютеризованного анализа массива из 4385 публикаций, в которых встречается ключевое слово в выборке абстрактов по исследуемой теме (витамин А во время беременности),  $n_1$  — число публикаций,  $n_2$  — встречаемость слова в контрольной выборке абстрактов  $K_2$ ,  $D_{инф}$  — оценка значения информативности ключевого слова для различия выборок  $K_1$  и  $K_2$ ;  $\alpha$  — порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям  $D_{инф}$ . Порядок ключевых слов приведен по убыванию значений оценки информативности  $D_{инф}$ .

## Результаты систематического анализа литературы по эффектам витамина А во время беременности

К настоящему времени накоплен существенный объем данных по данному вопросу. Например, только в базе данных PUBMED представлено 73 513 публикаций по витамину А (запрос: vitamin A or retinol OR retinoic), из которых 4385 публикаций ассоциированы так или иначе с ролями

витамина А во время беременности [запрос: (vitamin A or retinol OR retinoic) AND (gestation OR pregnancy OR pregnant)]. Мы провели рубрикацию массива и 4385 публикаций с использованием современных методов машинного обучения. В результате были получены наиболее информативные ключевые слова, описывающие роли витамина А во время беременности (табл. 1), и диагнозы по МКБ-10, ассоциированные с недостатком витамина А (табл. 2).

Таблица 2

**Диагнозы по МКБ-10, ассоциированные с ролью витамина А во время беременности**

v1	v2	ОШ	Код	Диагноз МКБ-10
0,6271	0,0033	177,65	E64.1	Последствия недостаточности витамина А
0,3189	0,003	123,08	E50.7	Другие глазные проявления недостаточности витамина А
0,0982	0,0136	8,2028	D53	Другие анемии, связанные с питанием
0,0971	0,0138	5,2780	E61.1	Недостаточность железа
0,0926	0,0256	3,8030	K75.9	Воспалительная болезнь печени неуточненная
0,0926	0,0256	3,8030	R94.5	Отклонения от нормы при исследовании функции печени
0,0743	0,0146	4,2564	D50	Железодefицитная анемия
0,0737	0,0013	43,7120	E56.0	Недостаточность витамина Е
0,0668	0,0118	5,3090	Q72	Дефекты, укорачивающие нижнюю конечность
0,0668	0,0118	5,3090	Q73.8	Другие дефекты, укорачивающие конечность (-и)
0,0653	0,0151	5,4804	Q33	Врожденные аномалии (пороки развития) легкого
0,0632	0,0039	13,5260	E83.2	Нарушения обмена цинка
0,0528	0,0105	4,2706	Q15	Другие врожденные аномалии (пороки развития) глаза
0,0511	0,0145	6,2242	J98.4	Другие поражения легкого
0,0497	0,0039	7,5739	E53	Недостаточность других витаминов группы В
0,0481	0,0092	4,9211	Q16.4	Другие врожденные аномалии среднего уха
0,0461	0,0112	4,3217	E61.7	Недостаточность многих элементов питания
0,0450	0,0030	14,071	Q35	Расщелина неба (волчья пасть)
0,0442	0,0064	6,5362	Q18.2	Другие пороки развития жаберной щели
0,0415	0,0081	4,8140	Q00	Анэнцефалия и подобные пороки развития
0,0403	0,0082	4,5325	Q62.8	Другие врожденные аномалии мочеточника
0,0372	0,0085	3,9585	E80.3	Дефекты каталазы и пероксидазы
0,0305	0,006	4,3470	Q77	Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей
0,0278	0,0003	119,25	E53.0	Недостаточность рибофлавина
0,0272	0,0053	4,7714	Q10.6	Другие пороки развития слезного аппарата
0,0265	0,0026	7,5716	Q36	Расщелина губы (заячья губа)
0,0263	0,0079	6,0208	A15.0	Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически
0,0242	0	367,84	E67.0	Гипервитаминоз А
0,0223	0,0016	19,5320	E50.5	Недостаточность витамина А с куриной слепотой
0,0188	0,0025	6,3098	E43	Тяжелая белково-энергетическая недостаточность
0,0187	0,0033	5,5825	C95	Лейкоз неуточненного клеточного типа
0,0176	0,0016	18,1760	L70	Угри
0,0173	0,0043	4,0338	E27	Другие нарушения надпочечников
0,0165	0,0031	5,0884	K44	Диафрагмальная грыжа
0,0153	0,0033	5,4247	G51	Поражения лицевого нерва
0,0139	0,0013	13,4660	Q05	<i>Spina bifida</i> (неполное закрытие позвоночного канала)
0,0109	0,0032	4,7908	G57.4	Поражение срединного подколенного нерва
0,0107	0,0025	5,2370	C91	Лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз)
0,0104	0,0028	4,4757	C92	Миелоидный лейкоз (миелолейкоз)
0,0103	0,0025	4,7664	A18.7	Туберкулез надпочечников (E35.1*)
0,0072	0,0016	4,3957	H35.5	Наследственные ретинальные дистрофии
0,0069	0,0032	3,8264	M05.1	Ревматоидная болезнь легкого (J99.0*)
0,0068	0,0033	3,8851	M32.1	Системная красная волчанка с поражением других органов
0,0064	0,001	10,2590	B05	Корь
0,0057	0,0003	29,3560	E32	Болезни вилочковой железы
0,0038	0,0012	4,8915	K00	Нарушения развития и прорезывания зубов

Примечание:  $v_1$ ,  $v_2$  — частоты встречаемости диагноза в выборке абстрактов по исследуемой теме (эффекты витамина А при беременности) и в контрольной выборке абстрактов соответственно. Диагнозы упорядочены по убыванию частоты  $v_1$ . Все перечисленные ассоциации с диагнозами МКБ-10 были статистически достоверны по сравнению с контрольной выборкой абстрактов ( $P < 10^{-5}$  по критерию  $\chi^2$ -квдрат; в большинстве случаев  $P < 10^{-10}$ ).

Анализ наиболее информативных ключевых слов (табл. 1) показал, что адекватная дозировка витамина А (в форме ретиноевой кислоты и др.) необходима для профилактики осложнений беременности. Рецепторами ретиноидов являются транскрипционные факторы, оказывающие широчайшее воздействие на экспрессию генов, клеточную дифференциацию в системе «мать — плацента — плод», так что витамин А является фактором роста, обеспечивающим формирование нервной трубки, поддержание метаболизма белков и др. Дефицит витамина А приведет к нарушениям развития эмбриона, снижению массы тела плода и новорожденного, формированию расщелин неба и других пороков развития, что окажет негативное влияние не только на новорожденного, но и скажется в последующие годы жизни (детский дошкольный возраст). Недостаток витамина А и гипердозирование витамина А во время беременности стимулирует развитие тератогенных эффектов. В табл. 1 приведены числа публикаций, которые подтверждают каждый из упоминаемых выше эффектов витамина А.

Рубрикация массива из 4385 публикаций по диагнозам МКБ-10 показала, что в большинстве публикаций изучаются именно эффекты недостатка витамина А, а не гипервитаминоза А (табл. 2). В самом деле, диагноз «Е64.1 Последствия недостаточности витамина А» был ассоциирован с 62,7 % всех публикаций, а диагноз «Е67.0 Гипервитаминоз А» — всего лишь с 2,4% всех изученных публикаций. Дефицит витамина А часто сочетается с другими алиментарными дефицитами микронутриентов (D50 Железодефицитная анемия, E56.0 Недостаточность витамина Е, E53 Недостаточность других витаминов группы В, E61.7 Недостаточность многих элементов питания и др.).

Недостаточность витамина А во время беременности ассоциирована с широким кругом пороков развития (Q72 Дефекты, укорачивающие нижнюю конечность, Q33 Врожденные аномалии [пороки развития] легкого, E83.2 Нарушения обмена цинка, Q00 Анэнцефалия и подобные пороки развития, Q62.8 Другие врожденные аномалии мочеточника, Q36 Расщелина губы [заячья губа], K44 Диафрагмальная грыжа, Q05 *Spina bifida* [неполное закрытие позвоночного канала], Q16.4 Другие врожденные аномалии среднего уха, Q35 Расщелина неба [волчья пасть], K00 Нарушения развития и прорезывания зубов и др.).

Недостаточность витамина А также ассоциирована с повышенной восприимчивостью к тяжелым бактериальным инфекциям (A15.0 Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры, B05 Корь и др.) и с патологиями, ассоциированными с повышенным уровнем системного воспаления (K75.9 Воспалительная болезнь печени неуточненная, M05.1 Ревматоидная болезнь легкого, M32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов или систем, L70 Угри и др.).

Ассоциации между недостаточной обеспеченностью витамином А во время беременности и перечисленными выше диагнозами обусловлены фундаментальными ролями витамина А в биохимии и молекулярной биологии человека.

## Биохимические и молекулярные основы воздействия витамина А

Хотя витамином А чаще всего называется ретинол, существуют ряд разновидностей витамина А (витамеров А): ретинол (витамин А-спирт, витамин А1), дегидроретинол (витамин А2), ретиналь (ретинен, витамин А-альдегид) и ретиноевая кислота (витамин А-кислота). Эти витамеры нестабильны, поэтому витамин А в составе ВМК используется в более устойчивых формах — сложных эфирах ретинола (ретинола ацетат или ретинола пальмитат). Ретинола ацетат и другие сложные эфиры ретинола являются как бы консервированными формами витамина А [7].

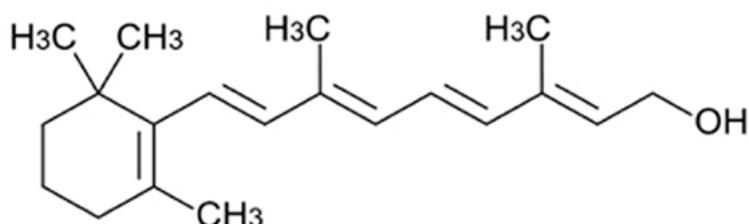


Рисунок 1. Химическая структура молекулы ретинола.

Основным витамином А является ретинол (рис. 1), содержащийся в продуктах животного происхождения (печень, яйцо, молочные продукты, рыбий жир). В растительных продуктах (морковь, помидоры, перец) содержатся предшественники витамина А — каротиноиды, из которых ретиноиды образуются при участии каротиндиоксигеназы и других ферментов в слизистой кишечника и в клетках печени. В организме ретинол окисляется до альдегида (ретиноля) и затем до кислоты (ретиноевая кислота). Именно ретиналь и ретиноевая кислота оказывают большинство биологических эффектов витамина: ретиналь связывается в активном центре родопсина, а ретиноевая кислота активирует рецепторы ретинола (см. далее).

Ретиналь непосредственно входит в состав родопсинов — белков-сенсоров светового потока. Различные формы родопсина встречаются в колбочках (обеспечивают цветное зрение) и палочках (обеспечивают высокочувствительное черно-белое зрение, в т. ч. сумеречное). Витамин А также способствует увлажнению глаз, предохраняя сетчатку и способствуя формированию органа зрения плода [8]. Ретинол и ретиноевая кислота проявляют еще более широкий спектр эффектов, обусловленных существованием по меньшей мере 20 целевых белков, участвующих в транспорте, метаболизме и осуществлении биологических ролей ретиноидов (табл. 3).

Таблица 3  
Таргетные белки ретиноидов

Ген	Белок	Функция белка
ADH7	Алкоголь дегидрогеназа 4 $\mu/\sigma$	Окисление ретинола в ретиноевую кислоту, кофакторы: цинк, НАД
ALDH1A1	Ретиналь дегидрогеназа 1	Превращение ретиналя в ретиноевую кислоту, кофактор: НАД
ALDH1A2 (RALDH2)	Ретиналь дегидрогеназа 2	Окисление ретиналя, кофактор: НАД
ALDH1A3 (ALDH6)	Альдегид дегидрогеназа A3	Окисление ретиналя, раннее развитие глаза, кофактор: НАД
BCMO1	Каротин монооксигеназа	Синтез ретиналя из бета-каротина, кофактор: Fe
CRABP2	Клеточный ретинол-связывающий белок 2	Транспорт ретинола внутрь ядра, доставка к ядерным рецепторам типа RAR, RXR
DHRS3	Короткоцепочечная редуктаза 3	Восстановление транс-ретиналя в транс-ретинол, кофактор: НАД
LRAT	Лецитин-ретинол ацилтрансфераза	Синтез зрительного пигмента из ретинола и фосфатидилхолина
RBP1 (CRBP1)	Ретинол-связывающий белок 1	Внутриклеточный транспорт ретинола
RBP2 (CRBP2)	Ретинол-связывающий белок 2	Внутриклеточный транспорт ретинола в тонком кишечнике
RBP3	Ретинол-связывающий белок 3	Транспорт ретиналя к родопсину
RBP4	Ретинол-связывающий белок 4	Транспорт ретинола из депо в печени, взаимодействие с транстиретином
RBP5 (CRBP3)	Ретинол-связывающий белок 5	Внутриклеточный транспорт в почках и печени
RBP7 (CRABP4)	Ретинол-связывающий белок 7	Внутриклеточный транспорт ретинола в толстом кишечнике и почках
RDH5	Ретинол дегидрогеназа 5	Синтез 11-цис ретиналя, кофактор: НАД
RLBP1	Ретинальдегид-связывающий белок 1	Транспорт ретиналя в ретине
RPE65	Ретинол изомераза	Регенерация зрительного пигмента 11-цис-ретиналя
STRA6	Клеточный рецептор ретинол-связывающего белка	Высвобождение ретинола из транспортного белка и перенос ретинола через клеточную мембрану
RARA, RARB, RARG	Ретиноид-рецепторы	Рецептор витаминера А, опосредует все эффекты витамина А, связанные с ростом и развитием тканей
RXRA, RXRB, RXRG	Ретиноид-Х-рецепторы	Рецептор витаминера А, опосредует все эффекты витамина А, связанные с ростом и развитием тканей
RORA, RORB, RORC	RAR-ассоциированные рецепторы ретиноидов	Рецептор витаминера А, опосредует все эффекты витамина А, связанные с ростом и развитием тканей

Данные, суммированные в табл. 3, показывают не только сложность гомеостаза ретинола, но и указывают на микронутриенты, без которых метаболизм ретинола и других форм витамина А становится невозможен. По крайней мере шесть ферментов метаболизма ретинола нуждаются в кофакторе НАД (никотинамиддинуклеотид, производное витамина РР, витамина группы В). Цинк необходим для окисления ретинола в ретиноевую кислоту — один из основных витаминера А и прежде всего для активации рецепторов витаминера А. Для работы фермента, синтезирующего ретиналь из бета-каротина (бета-каротин монооксигеназы), необходимы ионы двухвалентного железа. Дефициты этих микронутриентов также представлены и среди диагнозов, коморбидных дефициту витаминера А (табл. 2). Очевидно, что при достаточных и даже избыточных дозах витаминера А у беременной все же может возникать функциональный гиповитаминоз А вследствие дефицита того или иного из перечисленных выше микронутриентов.

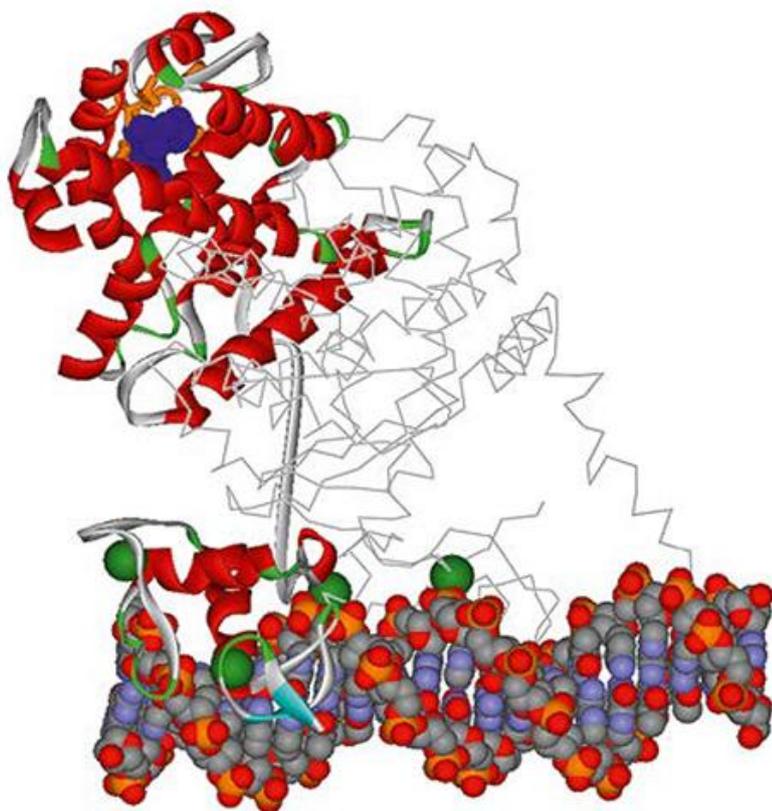


Рисунок 2. Пространственная структура RXR рецептора витамина А. Показаны молекулы рецептора (одна из молекул рецептора показана в виде проволочной модели), участок ДНК, ионы цинка, необходимые для взаимодействия рецептора с ДНК (зеленые сферы), ретиноевая кислота (сферы синего цвета) и аминокислотные остатки в составе рецептора, обеспечивающие высокоспецифичное связывание ретиноевой кислоты (оранжевая проволочная модель).

Среди таргетных белков ретиноидов особое значение имеют рецепторы ретиноидов: собственно ретиноид-рецепторы (гены *RARA*, *RARB*, *RARG*), ретиноид-Х-рецепторы (*RXRA*, *RXRB*, *RXRG*, рис. 2) и RAR-ассоциированные рецепторы ретиноидов (*RORA*, *RORB*, *RORC*). После связывания ретиноидов молекулы этих рецепторов образуют белок-белковые комплексы внутри клеточного ядра и модулируют экспрессию тысяч генов-мишеней, воздействуя на морфогенез эмбриона [9–11].

Рецепторы ретиноидов представлены в различных тканях человека, но существенно отличаются друг от друга по уровням экспрессии в различных тканях. Например, рецептор *RORA*, участвующий в синтезе цитокинов и регулировке циркадианного ритма, экспрессируется преимущественно в Т-клетках. Рецептор *RORB*, активность которого принципиально важна для роста кластеров нейронов в растущей коре головного мозга плода, экспрессируется практически во всех видах тканей. Рецептор *RARA*, нарушения экспрессии которого ассоциированы с миелолейкозом, экспрессируется преимущественно в клетках лимфомы и также в кардиомиоцитах (где активность этого рецептора важна для регенерации пула кардиомиоцитов).

Повсеместная экспрессия тех или иных видов ретиноидных рецепторов в различных тканях обуславливает важную роль витамина А во время эмбрионального развития, органогенеза, тканевого гомеостаза [12], развития ЦНС [13], формирования и развития глаз, дифференциации кардиомиоцитов, формирования почечных протоков, морфогенеза носовой полости, генерации альвеол [14], морфогенеза позвоночника и др. Экспериментальные исследования делеций генов,

кодирующих рецепторы витамина А, показали влияние витамина на развитие заднего мозга, формирование внутреннего уха, небно-глоточных дужек, зачатков конечностей и первичной кишки [15].

## О фармакологии витамина А

Биологическую активность витамина А обычно выражают в т.н. международных единицах (МЕ): 1 МЕ витамина А соответствует активности 0,3 мкг ретинола или ретиналя, 0,344 мкг ретинилацетата, 0,55 мкг ретинилпальмитата, 1,8 мкг бета-каротина. Также используются ретиноловые эквиваленты (РЭ): 1 РЭ соответствует 1,00 мкг ретинола, 1,15 мкг ретинилацетата, 1,82 мкг ретинила пальмитата, 6,00 мкг бета-каротина [16].

Биоусвояемость ретинола при приеме ретинола пальмитата или ретинола ацетата из ВМК для беременных — не менее 80%. При назначении каротина биоусвояемость составляет не более 25–33%, а превращается в ретинол только 1/7 часть всосавшегося каротина [17].

В отличие от ВМК для беременных с витамином А в виде производных ретинола, из пищи усваивается не более 15–20% витамина А. Поэтому расчеты реально усвоенного организмом витамина А не могут основываться только на содержании витамина А в продуктах питания. Например, при суммарном содержании витамина А в продуктах идеального суточного рациона, равного 3000 МЕ, организм усвоит всего лишь 500–600 МЕ витамина, а на низкобелковом рационе и того меньше [18].

Рекомендуемая норма суточного потребления витамина А беременными составляет 1000 мкг в сутки РЭ (3333 МЕ в сутки), для кормящих — 1300 мкг в сутки РЭ (4333 МЕ в сутки). При заболеваниях, связанных с недостаточностью витамина А, дозировка может быть увеличена до верхнего допустимого уровня потребления — 3000 мкг в сутки (~10000 МЕ в сутки). Всасывание витамина А зависит от поступающей дозы: при увеличении дозы вводимого внутрь витамина А с 4000 до 100000 МЕ относительное количество всасываемого витамина снижается со 100 до 10 %, что направлено на предохранение организма от А-витаминной интоксикации [19].

Концентрация витамина А в тканях человека последовательно уменьшается в ряду *печень > жировая ткань > надпочечники > яички > сердце > легкие > селезенка > почки > поджелудочная железа > щитовидная железа*. До 50% витамина А концентрируется в печени (печеночное депо витамина А составляет 75–750 мг). В печени витамин А накапливается в форме сложных эфиров на 95–99 % и только 1–5% — в виде ретинола. Новорожденные имеют очень малые запасы витамина А в печени и начинают активно набирать его из грудного молока [17].

В организме беременной всасывание жирорастворимого витамина А происходит в тонкой кишке при участии желчи, обеспечивающей эмульгирование. Всасываясь микроворсинками тонкой кишки, ретинол образует сложные эфиры с пальмитиновой или стеариновой кислотами, которые поступают в печень в составе хиломикрон. Поэтому витамин А максимально усваивается во время еды, особенно при приеме белковой пищи, а нарушения желчеобразования резко снизят всасывание витамина А из пищи и ВМК. Усвояемость витамина А также резко снижается на фоне гипоксии, так что правильный режим прогулок и достаточное пребывание беременных и кормящих на свежем воздухе потенцирует усвоение витамина А.

К гиповитаминозу А может приводить не только недостаточное поступление витамина с пищей. Клинические проявления гиповитаминоза могут возникнуть и при достаточном потреблении витамина. Функциональный дефицит витамина А может быть обусловлен как упоминаемыми выше гипоксией и нарушениями образования желчи, но и недостаточной обеспеченностью другими микронутриентами (прежде всего цинком и витамином Е).

Гиповитаминоз А проявляется не только общеизвестными нарушениями сумеречного зрения (т. н. куриная слепота) и сухостью кожи, но и фолликулярным гиперкератозом (кожа приобретает вид терки или рыбьей чешуи), снижением секреции слюнных желез, сухостью роговицы (ксерофтальмия), гипохромной анемией, фурункулезом, желчекаменной болезнью, нефролитиазисом, формированием зубного камня. Ранними маркерами недостаточности витамина А являются скопление белой слизи (белого комочка) во внутренних уголках глаз, повышение чувствительности эмали зубов, снижение секреторной функции желудка. При дефиците витамина А возрастает возможность инфицирования плода и беременной, повышается риск мастита у кормящей. Уровни витамина А наряду с уровнями железа, ферритина и ретинола несколько понижены у беременных с анемией. Лечение анемии более эффективно при совместном использовании витамина А, препаратов железа и фолиевой кислоты [20, 21].

## **Витамин А и профилактика врожденных пороков развития плода**

Витамин А необходим для роста и развития клеток, нормализации уровней витамина А в организме и способствует снижению риска врожденных пороков развития (ВПР) плода. Адекватная обеспеченность беременной витамином А имеет важное значение для формирования органов зрения, легких, конечностей, сердца, ЦНС, способствует формированию закладки зубов и поддержанию барьерного иммунитета [22].

Наблюдения за 535 случаями рождений с расщелинами верхнего неба и 693 здоровыми беременностями показало, что более высокие адекватные уровни витамина А в плазме крови матери соответствовали снижению риска ВПР (ОШ: 0,48; 95% ДИ: 0,20–1,1) [23].

Врожденные диафрагмальные грыжи встречались достоверно чаще у новорожденных, рожденных от матерей с нормальным весом и с недостаточным потреблением витамина А (менее 685 мкг в сутки в расчете на ретиноловые эквиваленты;  $p = 0,04$ ). Потребление витамина А менее 800 мкг в сутки было ассоциировано со повышением риска грыж в семь раз (ОШ: 7,2; 95 % ДИ: 1,5–3,4;  $p = 0,01$ ) [24].

Многокомпонентные ВМК, включающие витамин А в сочетании с микронутриентами–синергистами, способствуют эффективной профилактике ВПР. Например, по результатам оценки исходов почти 5000 беременностей риск различных ВПР снижался в два раза при приеме ВМК Элевит® Пронаталь в период подготовки к беременности и по крайней мере первого триместра. Встречаемость всех исследованных разновидностей ВПР в группе принимавших Элевит® Пронаталь составила 20,6 на тысячу беременностей, а в контрольной группе — 40,6 на тысячу беременностей [25]. Результаты исследования свидетельствуют, в частности, о значительном снижении частоты первых случаев дефектов нервной трубки, витамин-А-зависимого гипертрофического стеноза привратника и других витамин-А-зависимых ВПР (ОШ: 0,53; 95% ДИ: 0,35–0,70).

## Витамин А и здоровье новорожденных

Исследование 607 новорожденных с очень низким весом при рождении и 300 родившихся в срок новорожденных с нормальным весом показало, что распространенность недостатка витаминов А, Е и D была достоверно выше у новорожденных с малым весом при рождении и была тем чаще, чем короче было вынашивание и ниже вес при рождении [26].

Ретиноиды необходимы для нормальной экспрессии генов, кодирующих белков сурфактанта легких [27]. Сниженные уровни белков сурфактанта на фоне недостаточности витамина А приводят к формированию бронхопальмонарной дисплазии в раннем возрасте [28]. Витамин А в физиологических дозах профилактирует развитие хронических заболеваний легких (бронхиолит, бронхит, бронхиальная астма, пневмония) у новорожденных с низким весом при рождении [29]. Достаточные дозы витамина А также ассоциированы с 20–30-процентным снижением риска паротита [30].

Систематический анализ рандомизированных исследований показал, что вакцинацию новорожденных и детей раннего возраста против кори целесообразно сопровождать адекватными дотациями витамина А. Мета-анализ показал, что эффективность вакцинации в предотвращении заболевания корью составила в среднем 85% (95% ДИ: 83–87). Адекватные дозировки витамина А, сопровождающие вакцинацию, способствуют снижению смертности от кори на 62% (95% ДИ: 19–82) [31].

В исследовании пар «мать и младенец» (n = 99) определялись концентрации различных витаминов А в крови матерей и у новорожденных. Более высокие уровни витаминов В были ассоциированы с лучшими показателями роста новорожденных и бóльшим баллом по шкале Апгар [32].

Недостаточность витамина А повышает восприимчивость организма и беременной, новорожденного к аллергическим заболеваниям, а достаточное количество витамина А во время беременности предотвращает развитие аллергии у детей. В целом ретиноиды играют ключевую роль в регуляции иммунного гомеостаза на поверхностях слизистой оболочки, предотвращая избыточное воспаление слизистых бронхов и верхних дыхательных путей (в частности, регулируя отклик Th2-лимфоцитов) [22].

Лечение анемии и дефицита железа у беременных намного более эффективно при совместном использовании витамина А, рибофлавина, препаратов железа и фолиевой кислоты, чем при использовании только железа и фолиевой кислоты [6]. Также достаточные уровни витаминов А и Е у новорожденных положительно влияют на когнитивное и поведенческое развитие детей раннего возраста [33].

Как было отмечено выше, недостаточность витамина А практически всегда сопровождается недостаточностью многих других микронутриентов. Например, анализ данных по 5738 родам, собранных в ходе проведения Национального исследования по профилактике врожденных дефектов (США), показал, что среди беременных, разрешившихся в срок ранее 32 недель, недостаточное потребление витамина А сопровождалось самым низким потреблением белка, витаминов В1, В2, Е, холина, бета-каротина, железа, меди и цинка [34]. Поэтому компенсация недостаточности витамина А должна осуществляться посредством ВМК, содержащих микронутриенты — синергисты витамина А.

В настоящее время среди представленных на российском рынке витаминно-минеральных комплексов следует отметить комплексы бренда Элевит®. Элевит® представлен линейкой из 3 ВМК: Элевит планирование и первый триместр, Элевит® Пронаталь и Элевит® Кормление. Следует подчеркнуть, что Элевит® планирование и первый триместр и Элевит® Пронаталь содержат оптимальные дозы витамина А для поддержки правильного формирования и развития плода (Элевит® планирование и первый триместр — 770 мкг, Элевит® Пронаталь — 3600 МЕ). Эффективность Элевит® Пронаталь в отношении профилактики врожденных пороков развития подтверждена плацебо-контролируемым исследованием Цейцеля. Комплексы применяются внутрь по одной таблетке 1 раз в сутки.

Такая доза витамина А в составе комплекса Элевит® доказала свою безопасность и эффективность в профилактике пороков развития. Положительные эффекты витамина А потенцируются входящими в состав препарата витамином Е, цинком, железом, никотинамидом (витамин РР), которые важны для метаболизма витамина А. Дозировка витамина А в препарате адекватна для применения в течение всей беременности.

## Заключение

В системе «мать — плацента — плод» функционирует единая метаболическая сеть микронутриентов, в рамках которой превращение поступающих с пищей витаминов в метаболически активные формы происходит при участии ферментов, уровни и активность которых зависит от обеспеченности другими микронутриентами. Поэтому функциональный дефицит витамина А будет усугубляться недостатком цинка, фолатов, витамина Е и других микронутриентов. Поскольку у россиянок репродуктивного возраста широко распространен сочетанный дефицит многих эссенциальных микронутриентов, эффективная компенсация полигиповитаминоза должна проводиться не путем повышения доз отдельных микронутриентов, а посредством приема максимально полного комплекса микронутриентов в физиологических дозах.

Представленные в настоящей работе молекулярные и клинические данные показывают, что витамин А необходим для роста и развития клеток, формирования глаз, легких, конечностей, сердца, ЦНС и поддержания барьерного иммунитета. Достижение нормальной обеспеченности организма беременной витамином А и его синергистами важно для снижения риска расщелин верхнего неба, диафрагмальных грыж и других ВПР плода, нормализации веса при рождении, экспрессии генов белков сурфактанта легких, профилактики хронических заболеваний легких, смертности от кори, развития аллергии у детей, анемии и др.

## Список литературы

1. Lobo GP, Amengual J, Baus D, Shivdasani RA, Taylor D, von Lintig J. Genetics and diet regulate vitamin A production via the homeobox transcription factor ISX. *J Biol Chem.* 2013 Mar 29; 288 (13): 9017–27. doi: 10.1074/jbc.M112.444240. PubMed PMID: 23393141.
2. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 May; 103 (3): F285-F291. doi: 10.1136/archdischild-2017-314264.
3. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Хабарпасhev А., Карпичин Д., Кудрин А., Юдина Н. В., Егорова Е.Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15.

4. Громова О. А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С. И., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Семенов В.А., Grishina T.R. Недостаточность витамина d и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных. *Качественная клиническая практика*. 2017. № 4. С. 58–67.
5. И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, О.А. Громова, Н.К. Тетруашвили, В.М. Коденцова, С. И. Малявская, Т. Р. Гришина, А. Г. Калачева, Е. В. Мозговая, И.Н. Захарова, А.Н. Галустьян, В.А. Семенов, А.Н. Громов, А.В. Лебедев, Н.В. Керимкулова, Н.П. Лапочкина, Н.В. Никифорова, О.А. Назаренко, Т.Е. Богачева, Л.Э. Федотова, И.В. Гоголева, Н.Ю. Жидоморов, Д.Е. Фролова, А.Н. Рубашкина, В.Н. Серов. *Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет. Медицинский алфавит № 21/2018, том № 2, с. 10–20.*
6. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Gromov A.N., Grishina T.R., Kalachyova A.G., Kerimkulova N. V., Limanova O. A., Malyavskaya S. I., Tetruashvili N. K., Serov V.N., Kodotsova V.M., Mozgovaya E.A., Grachyova O.N. *Data mining in course and outcome of pregnancy: role of vitamin and mineral complexes. Med. Alfavit, 2018, Vol. 1., № (343): 10–23.*
7. Северин, Е.С. Биохимия // Е.С. Северин.— М.: ГэотарМед, 2011.— 825 с.
8. Smith JN, Walker HM, Thompson H, Collinson JM, Vargesson N, Erskine L. *Lens-regulated retinoic acid signalling controls expansion of the developing eye. Development. 2018 Oct 10;145(19). pii: dev167171. doi: 10.1242/dev.167171.*
9. Lee LM, Leung MB, Kwok RC, Leung YC, Wang CC, McCaffery PJ, Copp AJ, Shum AS. *Perturbation of Retinoid Homeostasis Increases Malformation Risk in Embryos Exposed to Pregestational Diabetes. Diabetes. 2017 Apr; 66 (4): 1041–1051. doi: 10.2337/db15–1570.*
10. Combs, Gerald F. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health (3rd ed.)*. Burlington: Elsevier Academic Press. 2008, ISBN9780121834937.
11. Xing X, Tao F. *Advance of study on vitamin A deficiency and excess associated with congenital heart disease. Wei Sheng Yan Jiu. 2008; 37(6): 754–756.*
12. Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. *Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006; 46: 451–480.*
13. Vitalis T, Mariani J. *Retinoid receptor-related orphan receptor alpha: a key gene setting brain circuits. Neural Regen Res. 2018 May; 13 (5): 791–794. doi: 10.4103/1673–5374.232462.*
14. Ma L, Zhou P, Neu J, Lin HC. *Potential Nutrients for Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia. Paediatr Respir Rev. 2017 Mar; 22: 83–88. doi: 10.1016/j.prrv.2016.08.013.*
15. Szwarc MM, Hai L, Gibbons WE, White LD, Mo Q, Kommagani R, Lanz RB, DeMayo FJ, O'Malley BW, Lydon JP. *Retinoid signaling controlled by SRC-2 in decidualization revealed by transcriptomics. Reproduction. 2018 Oct 16; 156 (5): 387–395. doi: 10.1530/REP-18–0282.*
16. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.И., Позняковский В.М. *Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Сибирское медицинское издательство, Новосибирск, 2004, 547 с.*
17. Островский ЮМ (ред). *Экспериментальная витаминология, Наука и техника, Белорусская ССР, 1979, 549 С.*
18. Ребров В. Г., Громова О.А. *Витамины, макро- и микроэлементы.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.*
19. Громова О. А., Торшин И.Ю. *Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой. М.: МЦНМО; 2013. 764 с.*
20. Chai C, Wang X, Hou C. *Clinical study of Vitamin A combined with Vitamin B in prevention and treatment of anemia in premature infants. Minerva Pediatr. 2017 Sep 15. doi: 10.23736/S 0026–4946.17.05049–6. [Epub ahead of print].*
21. Ma AG, Schouten EG, Zhang FZ, Kok FJ, Yang F, Jiang DC, Sun YY, Han XX. *Retinol and riboflavin supplementation decreases the prevalence of anemia in Chinese pregnant women taking iron and folic Acid supplements. J Nutr. 2008 Oct; 138 (10): 1946–50.*
22. Hufnagl K, Jensen-Jarolim E. *Does a carrot a day keep the allergy away? Immunol Lett. 2018 Oct 16. pii: S 0165–2478(18)30392–4. doi: 10.1016/j.imlet.2018.10.009. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30339818.*
23. Johansen AM, Lie RT, Wilcox AJ, Andersen LF, Drevon CA. *Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: a population-based case-control study in Norway. Am J Epidemiol. 2008; 167 (10): 1164–70 Epub 2008 M.*
24. Beurskens LW, Schrijver LH, Tibboel D, Wildhagen MF, Knapen MF, Lindemans J, de Vries J, Steegers-Theunissen RP. *Dietary vitamin A intake below the recommended daily intake during pregnancy and the risk of congenital diaphragmatic hernia in the offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013 Jan; 97 (1): 60–6. doi: 10.1002/bdra.23093. Epub 2013 Jan 2. PubMed PMID: 23283831.*
25. Czeizel A.E. *Europ. J. Obstetr. Gynecol. Reproductive Biology, 1998, 151–161.*
26. Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C, Jabnoun S, Feki M, Kaabachi N. *Vitamins A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. Pediatr Neonatol. 2014 Jun; 55 (3): 196–201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006. Epub 2013 Nov 26. PubMed PMID: 24289974.*
27. 9128293 George TN, Snyder JM. *Regulation of surfactant protein gene expression by retinoic acid metabolites. Pediatr Res. 1997 May; 41 (5): 692–701.*
28. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. *Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. J Transl Med. 2018 Feb 20; 16 (1):*

36. doi: 10.1186/s12967-018-1417-7. Review. PubMed PMID: 29463286.
29. Askin DF, Diehl-Jones W. Pathogenesis and prevention of chronic lung disease in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2009 Mar; 21 (1): 11–25.
30. Oliveira JM, Rondo PH. Evidence of the impact of vitamin A supplementation on maternal and child health. *Cad Saude Publica.* 2007; 23 (11): 2565–2575.
31. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol.* 2010 Apr; 39 Suppl 1: i48–55. doi: 10.1093/ije/dyq021. PMID: 20348126.
32. Hanson C, Lyden E, Anderson-Berry A, Kocmich N, Rezac A, Delair S, Furtado J, Van Ormer M, Izevbigie NI, Olateju ED, Adaba GA, Anigilaje EA, Tahiru T, Obaro S. Status of Retinoids and Carotenoids and Associations with Clinical Outcomes in Maternal-Infant Pairs in Nigeria. *Nutrients.* 2018 Sep 12; 10 (9). pii: E1286. doi: 10.3390/nu10091286. PubMed PMID: 30213044; PubMed Central PMCID: PMC6165164.
33. Chen K, Zhang X, Wei XP, Qu P, Liu YX, Li TY. Antioxidant vitamin status during pregnancy in relation to cognitive development in the first two years of life. *Early Hum Dev.* 2009 Jul; 85 (7): 421–7.
34. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM; National Birth Defects Prevention Study. Maternal dietary nutrient intake and risk of preterm delivery. *Am J Perinatol.* 2013 Aug; 30 (7): 579–88. doi: 10.1055/s-0032-1329686. Epub 2012 Dec 3. PubMed PMID: 23208764; PubMed Central PMCID: PMC4041277.
35. Хотимченко С. А., Погожева А. В., Коденцова В. М., Кочеткова А. А., Е.А. Пырьева. О применении витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в лечебном питании, Методические рекомендации ФГБУН «Федеральный центр питания и биотехнологий», Москва, 2017.