

УДК 618.2+618.145-007.415]-085:615/356:577.161.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72297>

# Витамин А и беременность — мифы и реальность, перспективы применения при эндометриозе (обзор литературы)

Ч.И. Сейидова<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** Ретинол в виде различных его форм, являясь мощным антиоксидантом, оказывает многогранное влияние на функционирование различных систем организма. Восполнение суточной потребности в витамине возможно только при его поступлении извне. Как избыточное потребление, так и дефицит ретинола ассоциированы с неблагоприятными последствиями.

**Цель** — оценить роль витамина А в функционировании репродуктивной системы, его влияние на течение беременности, перспективы применения в качестве патогенетически обоснованной терапии эндометриоза.

**Материалы и методы.** Для проведения обзора литературных данных были проанализированы статьи, находящиеся в таких электронных базах, как PubMed, ScienceDirect, Cyberleninka, в период с 2000 по 2020 г.

**Результаты и заключение.** Витамин А имеет большое значение при беременности, его дефицит связан с формированием ряда пороков развития, возникновением респираторного дистресс-синдрома и нарушений иммунной системы у плода. Несмотря на то что существует мнение об опасности применения витамина А у беременных, он может быть назначен как на этапе планирования, так и во время беременности в безопасных терапевтических дозах (до 10 000 МЕ/сут) с целью снижения риска врожденных пороков развития, рождения детей с более высокой оценкой по шкале Апгар, профилактики анемии. Ретинол обладает антипролиферативным, противоопухолевым эффектами, влияет на биосинтез эстрогенов, что обосновывает возможность его участия в патогенезе генитального эндометриоза. С учетом способности витамина А ингибировать пролиферацию эндометриозных кист яичников, уменьшать размеры эндометриозных гетеротопий, модулировать синтез провоспалительных цитокинов его можно рассматривать в качестве перспективного направления в составе терапии для комплексного лечения генитального эндометриоза.

**Ключевые слова:** витамин А; эндометриоз; полностью транс-ретиноевая кислота; беременность.

## Как цитировать:

Сейидова Ч.И., Ярмолинская М.И. Витамин А и беременность — мифы и реальность, перспективы применения при эндометриозе (обзор литературы) // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 6. С. 139–146. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72297>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72297>

# Vitamin A and pregnancy: myths and reality; prospects for the use in patients with endometriosis. A review

Chimnaz I. Seyidova<sup>1</sup>, Maria I. Yarmolinskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Retinol in its various forms, being a powerful antioxidant, has a multifaceted effect on the functioning of body systems. Replenishment of the daily requirement for the vitamin is possible only when it is supplied from outside sources. Both excess intake and deficiency of retinol are associated with adverse effects.

**AIM:** The aim of this study was to assess the role of vitamin A in the functioning of the female reproductive system, its effect on pregnancy, and the prospects of using it as a pathogenically justified therapy for endometriosis.

**MATERIALS AND METHODS:** We performed this review, analyzing articles from such electronic databases as PubMed, ScienceDirect, and Cyberleninka, published in the period from 2000 to 2020.

**RESULTS AND CONCLUSIONS:** Vitamin A plays an important role in pregnancy; its deficiency is associated with a number of malformations, the risk of respiratory distress syndrome and disorders of the immune system development in the fetus. Despite the alleged risk of using vitamin A in pregnant women, it can be prescribed both at the planning stage and during pregnancy in safe therapeutic doses, up to 10,000 IU / day, in order to reduce the number of congenital malformations, to give birth to children with higher Apgar scores, and to prevent anemia. Retinol has antiproliferative and antitumor effects and affects the biosynthesis of estrogens, which justifies the possibility of its involvement in the pathogenesis of genital endometriosis. Given the ability of vitamin A to inhibit the proliferation of endometrioid ovarian cysts, to reduce the size of endometrioid heterotopias, and to modulate the synthesis of proinflammatory cytokines, it can be considered as a perspective therapy in the combined treatment of genital endometriosis.

**Keywords:** vitamin A; endometriosis; all-trans-retinoic acid; pregnancy.

#### To cite this article:

Seyidova ChI, Yarmolinskaya MI. Vitamin A and pregnancy: myths and reality; prospects for the use in patients with endometriosis. A review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(6):139–146. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72297>

## ОБОСНОВАНИЕ

Витамины — низкомолекулярные органические соединения, которые в минимальных количествах необходимы для реализации различных метаболических процессов в организме. Производные водорастворимых витаминов входят в состав ферментных систем, катализирующих процессы обмена углеводов, белков и жиров, участвуют в преобразовании энергии и синтезе из простых молекул предшественников сложных макромолекул [1]. Известно, что жирорастворимые витамины А и D оказывают гормоноподобное действие, связываясь в тканях-мишенях с внутриклеточными рецепторами [1]. Первые экспериментальные исследования, которые привели в дальнейшем к открытию витамина А, принадлежат W. Stepp (1909). Изучая вопрос о способности организма животных синтезировать необходимые компоненты, он показал, что пища, вполне достаточная для обеспечения нормального роста и развития мышей (хлеб и молоко), теряет питательные качества после обработки ее спиртом и эфиром. Добавление к экстрагированной пище полученного из нее экстракта вновь делало ее пригодной для питания. W. Stepp полагал, что при подобной обработке из пищи удаляются те липиды, к синтезу которых организм млекопитающих не способен. Дальнейшее развитие эта проблема получила в работе E. Maccollum и M. Davis (1913), проводивших исследование на молодых, растущих крысах. Кормление животных пищевой смесью из специально обработанных продуктов — белка (казеин), углеводов и смеси солей — приводило к остановке роста, который возобновлялся после добавления сливочного масла или эфирного экстракта яичного желтка.

Сообщая спустя более полувека об отдельных этапах открытия витаминов А и D, E. Maccollum (1967) указывал на роль, которую сыграла работа Н.И. Лунина, выполненная еще в 1880 г. В 1931 г. швейцарский ученый Пауль Каррер описал химические свойства и структурную формулу витамина А. Кроме того, было установлено, что он представляет собой ненасыщенный спирт с эмпирической формулой  $C_{20}H_{30}O$ , с пятью двойными связями — одной в бета-иононовом кольце и четырьмя в боковой алифатической цепи. В 1937 г. были получены кристаллические препараты витамина А. В настоящее время рассматривают возможности применения витамина А в различных областях медицины: гинекологии, офтальмологии, онкологии.

**Цель исследования** — оценить роль витамина А в функционировании репродуктивной системы, его влияние на течение беременности, перспективы применения в качестве патогенетически обоснованной терапии эндометриоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения литературного обзора проанализированы статьи, находящиеся в таких электронных базах, как PubMed, ScienceDirect, Cyberleninka, с 2000 по 2020 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Метаболизм витамина А

Витамин А — циклический непредельный одноатомный спирт, растворимый в большинстве органических растворителей [2]. Жирорастворимый витамин А относится к группе ретиноидов. Известно, что витамин А в организме человека может существовать в различных формах: спирта (ретинол), альдегида (ретиаль) и кислоты (ретиновая кислота); кроме того, известны эфиры этих соединений и их пространственные изомеры [3].

Несмотря на то что витамином А чаще всего называется ретинол, варибельность его форм приводит к появлению различных названий: ретинол (витамин А спирт, витамин  $A_1$ ), дегидроретинол (витамин  $A_2$ ), ретиаль (ретиинен, витамин А альдегид) и ретиновая кислота (витамин А кислота). Эти витаминеры достаточно нестабильны, поэтому витамин А в составе витаминно-минеральных комплексов и пищевых добавок используют в более химически устойчивых формах — сложных эфирах ретинола (как правило, ретинола ацетат или ретинола пальмитат) [3]. Ретинола ацетат и другие сложные эфиры ретинола представляют собой как бы «запечатанные», «консервированные» формы витамина [4]. Предшественники витамина А в организме человека — каротиноиды. Биологическую ценность каротиноидов определяют по их способности превращаться в организме в витамин А. Примерами таких провитаминов являются структурные изомеры каротина — альфа-, бета- и гамма-каротины. Самый распространенный структурный изомер — бета-каротин. Его молекула состоит из двух бета-иононовых колец, соединенных алифатической цепью, с 9 ненасыщенными двойными связями. По одной такой связи находится в каждом иононовом кольце. Альфа-каротин при таком же строении алифатической цепи содержит лишь один бета-иононовый цикл, тогда как второй цикл заменен на альфа-иононовый. Гамма-каротин содержит 12 ненасыщенных двойных связей, один бета-иононовый цикл и на другом конце молекулы раскрытое кольцо [2]. Бета-каротин, наряду с другими каротиноидами, функционируют в качестве антиоксидантов, которые могут влиять на процесс канцерогенеза путем снижения уровня свободных радикалов, вызывающих повреждение ДНК [5]. Биологическую активность витамина А обычно выражают в 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 [6].

Витамины группы А содержатся в продуктах животного происхождения: в наибольшем количестве — в печени трески и акул, где ретинол  $A_1$  находится в эстерифицированной форме; ретинол  $A_2$  найден в печени пресноводных рыб. Провитамины группы А, каротиноиды (альфа, бета, гамма), содержатся исключительно в растениях и, попадая в организм животных и человека, претерпевают ряд изменений [7]. Из симметричного

бета-каротина образуются две молекулы ретинола, а из альфа- и гамма-каротина — только одна. При поступлении с пищей молекулы ретинола менее эффективны, чем бета-каротин. Витамин А не может быть синтезирован позвоночными представителями животного мира, включая людей, получающих его с пищей. В печени создается адекватный запас витамина А (>20 мкг/г), который выражается в эквивалентах активности ретинола (РАЭ). 1 мкг РАЭ определяется как биологическая активность, связанная с 1 мкг транс-ретинола, и исходя из эффективности абсорбции и превращения в витамин А он эквивалентен 12 мкг бета-каротина и 24 мкг альфа-каротина (или бета-криптоксантина). Другие каротиноиды, содержащиеся в пище, такие как ликопен, лютеин и зеаксантин, не являются метаболическими предшественниками витамина А [7]. В пище витамин А содержится преимущественно в виде эфиров. В связи с этим вместе с пищей в организм поступают главным образом эфиры витамина А, в большинстве случаев в виде пальмитата. Гидролиз эфиров витамина А в кишечнике происходит при участии ферментов поджелудочной железы и эпителиальных клеток слизистой оболочки тонкой кишки. Во всасывании витамина А огромную роль играют желчные кислоты. Они участвуют в эмульгировании, гидролитическом расщеплении эфиров ретинола, солюбилизации продуктов гидролиза и транспорте их к клеткам кишечного эпителия [8]. Предполагают, что они вовлечены и в реэстерификацию ретинола внутри эпителиальных клеток слизистой оболочки. Вероятно, это связано с ролью желчных кислот в препятствовании окислению витамина А и его эфиров, а также каротина в кишечнике [8]. При всасывании в кишечнике происходит полный гидролиз этих эфиров, и в эпителиоциты слизистой оболочки поступает свободный ретинол.

Следующий этап в обмене витамина А — это реэстерификация ретинола в эпителиоцитах с образованием преимущественно его высших эфиров, главным образом ретинола пальмитата. После всасывания витамин попадает в другие органы в основном через грудной лимфатический проток. На основании обнаружения витамина А в грудном лимфатическом протоке преимущественно в виде его высших эфиров после А-витаминизации можно говорить о том, что местом реэстерификации ретинола являются кишечные эпителиоциты [8]. Таким образом, в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкой кишки осуществляется реэстерификация ретинола, который образуется в результате гидролиза алиментарных эфирных форм витамина А с участием ретинилэфиргидролаз поджелудочной железы, а также и кишечника. Эти ресинтезированные эфиры ретинола (не все) присоединяются к специфическим монопротеинам и попадают в печень через лимфатические сосуды в составе хиломикрон. Нужно учитывать, что некоторое количество поступившего извне ретинола и его эфиров всасывается также через воротную вену. В печени ретинилэфиры высвобождаются и подвергаются гидролизу с образованием свободного ретинола. В дальнейшем

свободный ретинол в печени вторично реэстерифицируется и превращается в ретинилпальмитат, связываясь протеинами печени и образуя запасную форму витамина А [9].

Витамин А функционирует как гормон через рецепторы ретиноевой кислоты. Уровень витамина А в поджелудочной железе имеет решающее значение для передачи сигналов ретиноидов и поддержания физиологического уровня глюкозы в поджелудочной железе [10]. Витамин А транспортируется в крови в виде комплекса с ретинолсвязывающим белком (RBP), но молекулярный механизм, посредством которого витамин А поглощается клетками из комплекса витамин А – RBP, до конца не изучен. В исследованиях был идентифицирован в клетках эпителия пигмента сетчатки крупного рогатого скота белок мультитрансмембранного домена STRA6 в качестве специфического мембранного рецептора для RBP. STRA6 связывается с RBP с высокой аффинностью и с высокой активностью поглощает витамин А из комплекса витамин А – RBP. Связывание витамина А с указанным рецептором имеет большое физиологическое значение в солюбилизации нерастворимого в воде ретинола, предохранении его от быстрого химического распада и элиминации с мочой, а также для доставки ретинола из депо в органы-мишени и передачи его в специфические рецепторные молекулы клеток, что необходимо для проявления специфических обменных функций витамина А в этих органах и тканях. Концентрация транспортирующих витамин А белков в плазме крови в нормальных условиях коррелирует с обеспеченностью организма витамином. Возможность подобной корреляции в определенной степени связана с тем, что витамин А является одним из регуляторов обмена собственных транспортных белков [11]. Информация относительно содержания эндогенного витамина А передается двумя ретиноидными рецепторами: рецептором ретиноевой кислоты (RAR) и рецептором ретиноида X (RXR). И RAR, и RXR являются членами суперсемейства ядерных рецепторов лиганд-активированных факторов транскрипции и в основном действуют как гетеродимеры, активируя транскрипцию генов-мишеней в присутствии их лиганда полностью транс-ретиноевой кислоты [12]. Среди рецепторов ретиноевой кислоты также известны RAR- $\alpha$ , RAR- $\beta$ , RAR- $\gamma$  и рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR)- $\beta/\delta$ , который регулирует транскрипцию гена-мишени [2].

### Биологическая роль витамина А в организме

Витамин А играет важную роль в дифференцировке клеток органов зрительной системы и профилактике ксерофтальмии. Дефицит витамина А составляет основную причину предотвратимой слепоты во всем мире [13]. Витамин А, будучи антиоксидантом, влияет на барьерную функцию кожи и слизистых оболочек, проницаемость клеточных мембран, играет жизненно важную роль в профилактике заболеваний органов репродуктивной системы (эндометриоз, мастопатия, канцерогенез различной локализации) путем обезвреживания избыточного количества свободных

радикалов, образующихся в процессе окислительного стресса [13]. Связь между уровнем витамина А в сыворотке крови или его поступлением извне и риском развития онкологических заболеваний неясна. Несколько проспективных и ретроспективных обсервационных исследований у нынешних и бывших курильщиков, а также у людей, которые никогда не курили, продемонстрировали снижение риска развития рака легких при употреблении продуктов, содержащих витамин А и каротиноиды [14]. Некоторые авторы указывают на эффективность применения витамина А в отношении местного лечения акне, который, способствуя раскрытию «комедонов», обеспечивает процессы регенерации и предотвращает образование новых участков поражения. Эффект, как правило, развивается в течение 2–3 мес. и носит дозозависимый характер [15, 16].

Гиперкаротинемия характеризуется кератодермией, приводящей к пожелтению кожи, особенно ладоней и подошв. Гиперкаротинемия возникает у людей, потребляющих продукты, богатые каротиноидами (>30 мг/день) в течение нескольких месяцев. Применение каротиноидов в физиологических или меньших количествах очень редко приводит к каротиновой желтухе из-за генетических дефектов фермента 15-15'-каротиноид диоксигеназы. Кроме того, у людей с гипотиреозом и сахарным диабетом, как правило, гиперкаротинемия развивается при нормальном потреблении продуктов, богатых каротиноидами [17].

### Применение витамина А при беременности и в послеродовом периоде

Витамин А необходим для нормального развития эмбриона [18]. Молекулярные и клинические эффекты физиологических доз витамина А у беременной и плода зависят от обеспеченности другими витаминами и микроэлементами, поэтому 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) экспрессии генов белков сурфактанта легких, профилактике бронхопальмонарной дисплазии и хронических заболеваний легких (бронхиолит, бронхит, бронхиальная астма, пневмония) в раннем возрасте; 3) снижению смертности от кори; 4) рождению ребенка с лучшими показателями роста и с более высокой оценкой по шкале Апгар; 5) предотвращению развития аллергии у детей; 6) профилактике анемии; 7) улучшению когнитивного и поведенческого развития детей в раннем возрасте [18].

Витамин А в высоких дозах (>7,5 мг, или 24750 МЕ, в сутки) способен оказывать тератогенное действие (нарушение формирования лицевого скелета и аорты, микрофтальмия, атрезия желудка и другие пороки развития), вызывать внутриутробную задержку развития плода и раннее закрытие эпифизарных зон роста. При гипervитаминозе А может замедляться синтез факторов свертывающей системы крови в результате нарушения функции печени,

а также усиливаться секреция цереброспинальной жидкости с повышением внутричерепного давления. Согласно международным рекомендациям максимальная суточная доза витамина А для беременных не должна превышать 10 000 МЕ (3 мг) [1]. В резолюции совета экспертов 2020 г. было отмечено, что рутинное применение витамина А в качестве монопрепарата не рекомендовано, но он может быть включен в состав специально разработанных витаминно-минеральных комплексов для беременных [19, 20]. Токсичность ретинола зависит от дозы и длительности применения, а также от возраста человека. В редких случаях легкие симптомы хронической интоксикации у взрослых могут развиваться даже при приеме 10 мг/сут ретинола в течение 6 мес. Разовая доза ретинола более 500 мг может привести к острому отравлению. Тератогенный эффект повышенных доз ретинола сохраняется и после прекращения его приема, поэтому планировать беременность после применения препарата в лечебной дозе следует лишь через 6–12 мес. [1]. Дозировки витамина А 700–1000 мкг ретиноловых эквивалентов соответствуют нормам суточных потребностей в нем во время беременности [19, 20].

В отличие от витамина А, бета-каротин, как известно, не обладает тератогенными и токсическими свойствами. И даже большие дополнительные дозы (20–30 мг/сут) бета-каротина или диета с высоким содержанием пищи, богатой каротиноидами, в течение длительного времени не связаны с токсичностью. Наиболее значимым эффектом длительного или избыточного применения бета-каротина является каротинодермия, при которой кожные покровы приобретают желтый оттенок. Данное состояние нивелируется прекращением приема растительного пигмента [14].

K. Ribeiro и соавт. сравнивали матерей, которые получали по 200 000 МЕ витамина А с контрольной группой (не получавших витамин А), чтобы проанализировать влияние на грудное молоко. Авторы пришли к выводу, что применение мегадозы витамина А в первые дни послеродового периода повышало уровень ретинола в первые 24 ч после приема добавок, но это повышение было более эффективным у женщин с низким уровнем витамина А в молозиве [21].

D. Bezerra и соавт. также исследовали влияние добавки ретинилпальмитата по сравнению с контрольной группой (не получавших витамин А), но рассматривали два периода: первую неделю послеродового периода и тридцать дней после введения дозы. Оценивая концентрацию ретинола в молозиве в двух периодах, авторы отметили, что она была выше у пациентов, получавших витамин А. При дальнейшем наблюдении было обнаружено снижение концентрации ретинола в молозиве через 30 дней после родов [22].

### Значение витамина А в патогенезе генитального эндометриоза

Снижение уровня витамина А и метаболитов ретиноевой кислоты может вносить вклад в патогенезе эндометриоза. Полностью транс-ретиноевая кислота (или третиноин) предотвращает пролиферацию эндометриоидных

кист одновременно с локальным снижением продукции эстрадиола [23]. В соответствии с колебаниями уровня стероидов в течение менструального цикла изменяется экспрессия ретиноидных рецепторов и синтез третиноина. Локальная транс-ретиноевая кислота модулирует синтез эндометрием многих иммунологических факторов, измененных при эндометриозе, включая интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, фактор роста эндотелия сосудов, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, коннексин-43 и интегрины [23]. Биосинтез третиноина, по-видимому, нарушается в тканях, пораженных эндометриозом, что связано со снижением уровня RBP 1-го типа [23]. Регуляция метаболитов витамина А, включая транс-ретиноевую кислоту, обусловлена эндогенными ферментами, индуцированными ингибиторами деацетилазы гистонов, что позволяет предположить модуляцию кишечного бутирата и других эндогенных ингибиторов деацетилазы [24].

Ретиноевая кислота действует паракринным образом, стимулируя дифференцировку и противодействуя эстрадиол (E2)-зависимой пролиферации эпителиальных клеток эндометрия. Кроме того, ретиноевая кислота индуцирует выработку фермента 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 2 (HSD17B2), который превращает биологически активный E2 в слабый эстрон (E1). В эндометриоидных стромальных клетках выявлен более низкий уровень прогестероновых рецепторов, что приводит к снижению образованию ретиноевой кислоты [25]. В результате паракринная передача сигналов соседним эпителиальным клеткам теряется и эти клетки не дифференцируются и не экспрессируют HSD17B2, что в свою очередь приводит к избыточному синтезу E2 [25].

Уровень метаболитов витамина А может снизиться вследствие увеличения содержания фермента CYP26. Предполагают, что повышенные уровни трансформирующего фактора роста бета в сыворотке крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе вызывают уменьшение содержания CYP26 и тем самым увеличивают доступность метаболитов витамина А. Увеличение количества регуляторных Т-клеток ассоциировано с высокой доступностью метаболитов витамина А [26]. Тем не менее катаболический фермент ретиноевой кислоты CYP26A1 является прогестеронзависимым геном, экспрессия которого повышена у женщин с эндометриозом. Посредством инактивации ретиноевой кислоты CYP26A1 способствует образованию эндометриоидных поражений [27, 28]. Снижение уровня витамина А во внутриутробном периоде может значительно изменить развитие кишечника после рождения и выступать в качестве пренатального патогенетического фактора различных нарушений пищеварения отчасти благодаря воздействию сниженного уровня витамина А на митохондрии и клеточные регуляторные функции [26].

Ретиноевая кислота выполняет различные функции в клетках и может играть роль биологического модулятора,

участвуя в метаболизме клеток, пораженных эндометриозом. Для оценки терапевтического эффекта третиноина (полностью транс-ретиноевой кислоты) был проанализирован транскриптом и измерен уровень эстрадиола в культивируемых эндометриоидных клетках и тканях. Исследовали экспрессию мРНК HSD17B2 в эндометриоидных стромальных клетках, полученных из эндометриом яичников. В изолированной культуре эндометриоидных стромальных клетках, обработанной полностью транс-ретиноевой кислотой в течение четырех дней, выделяли общую РНК с последующим анализом транскриптома с использованием GeneChip. Экспрессия 49 генов была усилена, а четырех генов подавлена на фоне применения полностью транс-ретиноевой кислоты. Усиление экспрессии генов было ассоциировано с подавлением клеточной пролиферации [24].

H. Lu и соавт. установили, что лечение ретиноевой кислотой индуцирует аутофагию в эндометриоидных стромальных клетках, полученных от женщин с эндометриозом, перенесших гистерэктомию. В частности, авторы сообщили, что витамин А индуцировал Beclin1 — основной белок, участвующий в формировании аутофагосом, — и наблюдали обратную корреляцию между экспрессией Beclin1 и более тяжелой степенью эндометриоза. Было отмечено, что ретиноевая кислота способствует уменьшению объема эндометриоидных гетеротопий. Более того, авторы предположили, что ретиноевая кислота, индуцируя апоптоз в эндометриоидных клетках, может проявлять различную эффективность при лечении перитонеального эндометриоза, эндометриом яичников или глубокого инфильтративного эндометриоза. Исследователи считают, что очаги глубоко инфильтративного эндометриоза, состоящие из фиброзно-мышечной ткани, более чувствительны к ретиноевой кислоте, которая обладает не только антифиброзным эффектом, но и способностью изменять метаболизм коллагена. Основными факторами, ограничивающими применение ретиноевой кислоты, являются незначительные побочные эффекты, такие как изменения на коже и слизистых оболочках, миалгии и повышение активности трансаминаз. Эффективность применения ретиноевой кислоты в непрерывном режиме не доказана, рекомендована курсовая терапия у женщин с эндометриозом, цель лечения которых заключается в улучшении качества жизни [29, 30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин А имеет большое значение при беременности, его дефицит связан с формированием ряда пороков развития, риском возникновения респираторного дистресс-синдрома и нарушений развития иммунной системы у плода. Ретинол в виде различных его форм оказывает многогранное влияние на функционирование различных систем организма. Витамин А обладает антипролиферативным, противоопухолевым эффектами, воздействует

на биосинтез эстрогенов и является мощным антиоксидантом, что обосновывает возможность его участия в патогенезе генитального эндометриоза. С учетом способности витамина А ингибировать пролиферацию эндометриодных кист яичников, уменьшать размеры эндометриодных гетеротопий, модулировать синтез провоспалительных цитокинов его можно рассматривать в качестве перспективного направления в составе комплексного лечения генитального эндометриоза.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисова Е.О. Назначение витаминов во время беременности // *Лечебное дело*. 2010. № 3. С. 20–29.
2. Викторов А.П., Войтенко А.Г. Препараты витамина А в фокусе безопасности // *Провизор*. 2008. № 9 [дата обращения: 23.08.2021]. Доступ по ссылке: [http://provisor.com.ua/archive/2008/N09/viktor\\_98.php?part\\_code=32&art\\_code=6552](http://provisor.com.ua/archive/2008/N09/viktor_98.php?part_code=32&art_code=6552)
3. Махова А.А., Максимов М.Л. Коррекция витаминного статуса у беременных // *РМЖ. Мать и дитя*. 2014. № 14. С. 1014–1018.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дозирование витамина А при беременности // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010. Т. 9. № 2. С. 86–95.
5. Dawson M.I. The importance of vitamin A in nutrition // *Curr. Pharm. Des.* 2000. Vol. 6. No. 3. P. 311–325. DOI: 10.2174/1381612003401190
6. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Новосибирск: Сибирское медицинское издательство, 2004.
7. Clagett-Dame M., Knutson D. Vitamin A in reproduction and development // *Nutrients*. 2011. Vol. 3. No. 4. P. 385–428. DOI: 10.3390/nu3040385
8. Емельянова Т.П. Витамины и минеральные вещества: полный справочник для врачей. Москва, 2001.
9. Шамитова Е.Н., Серебрякова А.А., Жукова А.А. Витамин А и его роль в организме человека // *Международный студенческий научный вестник*. 2019. № 3. С. 15–16.
10. Zinder R., Cooley R., Vlad L.G. et al. Vitamin A and wound healing // *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34. No. 6. P. 839–849. DOI: 10.1002/ncp.10420
11. Kawaguchi R., Yu J., Honda J. et al. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A // *Science*. 2007. Vol. 315 (5813). P. 820–825. DOI: 10.1126/science.1136244
12. Gutierrez-Mazariegos J., Schubert M., Laudet V. Evolution of retinoic acid receptors and retinoic acid signaling // *Subcell. Biochem.* 2014. Vol. 70. P. 55–73. DOI: 10.1007/978-94-017-9050-5\_4
13. D'Ambrosio D.N., Clugston R.D., Blaner W.S. Vitamin A metabolism: an update // *Nutrients*. 2011. Vol. 3. No. 1. P. 63–103. DOI: 10.3390/nu3010063
14. Johnson E.J., Russell R.M. Beta-Carotene // *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Informa Healthcare, 2010. P. 115–120 [дата обращения: 23.08.2021]. Доступно по ссылке: <https://ru.scribd.com/document/317250430/Encyclopedia-of-Dietary-Supplements-2nd-Ed-P-Coates-Et-Al-Infoma-2010-WW>
15. Heel R.C., Brogden R.N., Speight T.M. et al. Vitamin A acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the topical treatment of acne vulgaris // *Drugs*. 1977. Vol. 14. No. 6. P. 401–419. DOI: 10.2165/00003495-197714060-00001
16. De Caminha M.F., Batista Filho M., Fernandes T.F. et al. Vitamin A supplementation during puerperium: systematic review // *Rev. Saude. Publica.* 2009. Vol. 43. No. 4. P. 699–706. DOI: 10.1590/s0034-89102009005000038
17. Priyadarshani A.M.B. Insights of hypercarotenaemia: A brief review // *Clin. Nutr. ESPEN*. 2018. Vol. 23. P. 19–24. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.12.002

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. и др. Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования // *Медицинский алфавит. Современная гинекология*. 2019. Т. 1. № 1. С. 2–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69
19. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения в Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009 [дата обращения: 23.08.2021]. Доступно по ссылке: <https://mihsosch.obr-tacin.ru/index.php/deyatelnost/pitanie/normativno-pravovaya-baza/638-mr-2-3-1-2432-08-normy-fiziologicheskikh-potrebnostej-v-energii-i-pishchevykh-veshchestvakh>
20. Резолюция совета экспертов «Индивидуализированный подход к микронутриентной поддержке беременности» // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 11. С. 248–250. DOI: 10.18565/aig.2020.11.248-250
21. Ribeiro K.D.S., Araújo K.F., Dimenstein R. Efeito da suplementação com vitamina A sobre a concentração de retinol no colostro de mulheres atendidas em uma maternidade pública // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2009. Vol. 55. No. 4. P. 452–457. DOI: 10.1590/s0104-42302009000400022
22. Bezerra D.S., Araújo K.F., Azevêdo G.M., Dimenstein R. Maternal supplementation with retinyl palmitate during immediate postpartum period: potential consumption by infants // *Rev. Saude. Publica.* 2009. Vol. 43. No. 4. P. 572–579. DOI: 10.1590/s0034-89102009005000039
23. Pierzchalski K., Taylor R.N., Nezhat C. et al. Retinoic acid biosynthesis is impaired in human and murine endometriosis // *Biol. Reprod.* 2014. Vol. 91. No. 4. P. 84. DOI: 10.1095/biolreprod.114.119677
24. Yamagata Y., Takaki E., Shinagawa M. et al. Retinoic acid has the potential to suppress endometriosis development // *J. Ovarian Res.* 2015. Vol. 8. P. 49. DOI: 10.1186/s13048-015-0179-6
25. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer // *Endocr. Rev.* 2013. Vol. 34. No. 1. P. 130–162. DOI: 10.1210/er.2012-1043
26. Li Y., Wang L., Ai W. et al. Regulation of retinoic acid synthetic enzymes by WT1 and HDAC inhibitors in 293 cells // *Int. J. Mol. Med.* 2017. Vol. 40. No. 3. P. 661–672. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3051
27. Deng L., Shipley G.L., Loose-Mitchell D.S. et al. Coordinate regulation of the production and signaling of retinoic acid by estrogen in the human endometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. No. 5. P. 2157–2163. DOI: 10.1210/jc.2002-021844
28. Vermot J., Fraulob V., Dollé P. et al. Expression of enzymes synthesizing (aldehyde dehydrogenase 1 and retinaldehyde dehydrogenase 2) and metabolizing (Cyp26) retinoic acid in the mouse female reproductive system // *Endocrinology*. 2000. Vol. 141. No. 10. P. 3638–3645. DOI: 10.1210/endo.141.10.769
29. Lu H., Li S., Wu Q. Retinoic acid regulates endometrial stromal cell growth through upregulation of Beclin1 // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 297. No. 1. P. 93–99. DOI: 10.1007/s00404-017-4549-8
30. Barra F., Ferrero S. The use of retinoic acid for the treatment of endometriosis // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 298. No. 1. P. 231–232. DOI: 10.1007/s00404-018-4774-9

## REFERENCES

1. Borisova EO. Naznachenie vitaminov vo vremya beremennosti. *Lechebnoe delo*. 2010;(3):20–29. (In Russ.)
2. Viktorov AP, Vojtenko AG. Preparaty vitamina A v fokuse bezopasnosti. *Provizor*. 2008;(9) [cited 23 Aug 2021]. Available from: [http://provisor.com.ua/archive/2008/N09/viktor\\_98.php?part\\_code=32&art\\_code=6552](http://provisor.com.ua/archive/2008/N09/viktor_98.php?part_code=32&art_code=6552). (In Russ.)
3. Mahova AA, Maximov ML. Correction of vitamin status in pregnant women. *RMZh*. 2014;(14):1014–1018. (In Russ.)
4. Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin A dosage in pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2010;9(2):86–95. (In Russ.)
5. Dawson MI. The importance of vitamin A in nutrition. *Curr Pharm Des*. 2000;6(3):311–325. DOI: 10.2174/1381612003401190
6. Spirichev VB, Shatnjuk LN, Poznjakovskij VM. *Obogashhenie pishhevyykh produktov vitaminami i mineral'nymi veshchestvami*. Novosibirsk: Sibirskoe medicinskoe izdatel'stvo; 2004. (In Russ.)
7. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients*. 2011;3(4):385–428. DOI: 10.3390/nu3040385
8. Emel'janova TP. Vitaminy i mineral'nye veshchestva: Polnyj spravochnik dlja vrachej. Moscow; 2001. (In Russ.)
9. Shamitova EN, Serebryakova AA, Jhukova AA. Vitamin A and its role in the human body. *Mejdnarodnyj studentskiy nauchnij vestnik*. 2019;(3):15–16. (In Russ.)
10. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, et al. Vitamin A and wound healing. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(6):839–849. DOI: 10.1002/ncp.10420
11. Kawaguchi R, Yu J, Honda J, et al. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. *Science*. 2007;315(5813):820–825. DOI: 10.1126/science.1136244
12. Gutierrez-Mazariegos J, Schubert M, Laudet V. Evolution of retinoic acid receptors and retinoic acid signaling. *Subcell Biochem*. 2014;70:55–73. DOI: 10.1007/978-94-017-9050-5\_4
13. D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients*. 2011;3(1):63–103. DOI: 10.3390/nu3010063
14. Johnson EJ, Russell RM. Beta-Carotene. In: *Encyclopedia of dietary supplements*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Informa Healthcare; 2010. P. 115–120 [cited 23 Aug 2021]. Available from: <https://ru.scribd.com/document/317250430/Encyclopedia-of-Dietary-Supplements-2nd-Ed-P-Coates-Et-Al-Infoma-2010-WW>
15. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, et al. Vitamin A acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the topical treatment of acne vulgaris. *Drugs*. 1977;14(6):401–419. DOI: 10.2165/00003495-197714060-00001
16. de Caminha MF, Batista Filho M, Fernandes TF, et al. Vitamin A supplementation during puerperium: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2009;43(4):699–706. DOI: 10.1590/s0034-89102009005000038
17. Priyadarshani AMB. Insights of hypercarotenaemia: A brief review. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23:19–24. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.12.002
18. Gromova OA, Torshin IY, Tetruasvili NK, et al. Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research. *Meditinskiy al'phavit*. 2019;1(1):2–10. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69
19. Normy fiziologicheskikh potrebnostej v jenergii i pishhevyykh veshchestvakh dlja razlichnykh grupp naselenija v Rossijskoj Federacii. Metodicheskie rekomendacii MR 2.3.1.2432-08. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora; 2009 [cited 23 Aug 2021]. Available from: <https://mihsosch.obr-tacin.ru/index.php/deyatelnost/pitanie/normativno-pravovaya-baza/638-mr-2-3-1-2432-08-normy-fiziologicheskikh-potrebnostej-v-energii-i-pishchevykh-veshchestvakh>. (In Russ.)
20. Expert Council Resolution "An individualized approach to micronutrient pregnancy support". *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(11):248–250. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.11.248-250
21. Ribeiro KDS, Araújo KF, Dimenstein R. Efeito da suplementação com vitamina A sobre a concentração de retinol no colostro de mulheres atendidas em uma maternidade pública. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(4):452–457. DOI: 10.1590/s0104-42302009000400022
22. Bezerra DS, Araújo KF, Azevêdo GM, Dimenstein R. Maternal supplementation with retinyl palmitate during immediate postpartum period: potential consumption by infants. *Rev Saude Publica*. 2009;43(4):572–579. DOI: 10.1590/s0034-89102009005000039
23. Pierzchalski K, Taylor RN, Nezhat C, et al. Retinoic acid biosynthesis is impaired in human and murine endometriosis. *Biol Reprod*. 2014;91(4):84. DOI: 10.1095/biolreprod.114.119677
24. Yamagata Y, Takaki E, Shinagawa M, et al. Retinoic acid has the potential to suppress endometriosis development. *J Ovarian Res*. 2015;8:49. DOI: 10.1186/s13048-015-0179-6
25. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013;34(1):130–162. DOI: 10.1210/er.2012-1043
26. Li Y, Wang L, Ai W, et al. Regulation of retinoic acid synthetic enzymes by WT1 and HDAC inhibitors in 293 cells. *Int J Mol Med*. 2017;40(3):661–672. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3051
27. Deng L, Shipley GL, Loose-Mitchell DS, et al. Coordinate regulation of the production and signaling of retinoic acid by estrogen in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2157–2163. DOI: 10.1210/jc.2002-021844
28. Vermot J, Fraulob V, Dollé P, et al. Expression of enzymes synthesizing (aldehyde dehydrogenase 1 and reinaldehyde dehydrogenase 2) and metabolizing (Cyp26) retinoic acid in the mouse female reproductive system. *Endocrinology*. 2000;141(10):3638–3645. DOI: 10.1210/endo.141.10.7696
29. Lu H, Li S, Wu Q. Retinoic acid regulates endometriotic stromal cell growth through upregulation of Beclin1. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):93–99. DOI: 10.1007/s00404-017-4549-8
30. Barra F, Ferrero S. The use of retinoic acid for the treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):231–232. DOI: 10.1007/s00404-018-4774-9

## ОБ АВТОРАХ

\* Чимназ Идаят-кызы Сейидова;

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, д. 3;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6800-8661>;

e-mail: seidov\_46@mail.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,

профессор, профессор РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;

Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;

eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

## AUTHORS INFO

\* Chimnaz I. Seyidova, MD;

address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg,

199034, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6800-8661>;

e-mail: seidov\_46@mail.ru

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Professor of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;

Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;

eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author