

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. Сейидова¹, М.И. Ярмолинская^{1, 2}¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² 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. Seyidova¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1,2}

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

² 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>

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

维生素A与妊娠—神话与现实, 在子宫内膜异位症中的应用前景(文献综述)

Chimnaz I. Seyidova¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1,2}

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

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

论证。视黄醇以其各种形式存在,是一种强大的抗氧化剂,对各种身体系统的功能有多方面的影响。只有当从外界获得维生素时,才能补充每日所需的维生素。过量摄入和缺乏视黄醇都与不良反应有关。

目的—评估维生素A在生殖系统功能中的作用、其对妊娠过程的影响,以及作为经病原学证实的子宫内膜异位症治疗的前景。

材料与方法。在2000年至2020年期间为了对文献数据进行回顾,我们分析了PubMed、ScienceDirect、Cyberleninka等电子数据库中的文章。

结果和结论。维生素A在怀孕期间非常重要,它的缺乏与许多畸形的形成、呼吸窘迫综合征的发生和胎儿免疫系统的紊乱有关。尽管对孕妇使用维生素A的危险存在意见,但可以在计划阶段和怀孕期间以安全的治疗剂量(高达10,000 IU/天)开处方,以降低风险先天性畸形、阿普加评分较高的分娩、预防贫血。视黄醇具有抗增殖、抗肿瘤作用,影响雌激素的生物合成,这证明了其参与生殖器子宫内膜异位症发病机制的可能性。考虑到维生素A能够抑制子宫内膜样卵巢囊肿的增殖、减小子宫内膜样异位的大小、调节促炎细胞因子的合成,可以认为是治疗复杂性卵巢癌的一个有希望的方向。生殖器子宫内膜异位症。

关键词: 维生素A; 子宫内膜异位症; 全反式维甲酸; 怀孕。

引用本文:

Seyidova ChI, Yarmolinskaya MI. 维生素A与妊娠—神话与现实, 在子宫内膜异位症中的应用前景(文献综述). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(6):139–146. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72297>

论证

维生素是低分子量有机化合物,在体内执行各种代谢过程所需的量极少。水溶性维生素衍生物是催化碳水化合物、蛋白质和脂肪代谢的酶系统的一部分,参与能量转换和从简单分子合成复杂大分子的前体[1]。众所周知,脂溶性维生素A和D通过与靶组织中的细胞内受体结合而具有激素样作用[1]。第一个实验研究属于W. Stepp (1909),后来导致了维生素A的发现。他研究了动物有机体合成必要成分的能力问题,他发现足以确保小鼠正常生长发育的食物(面包和牛奶)用酒精和乙醚处理后失去营养品质。将从中获得的提取物添加到提取的食物中,使其再次适合营养。W. Stepp相信通过这样的加工,这些脂质会从食物中去除,而哺乳动物的身体无法合成这些脂质。这个问题在E. Maccollum和M. Davis (1913)研究进一步发展对年轻的、正在生长的老鼠进行了一项研究。用特殊加工食品(蛋白质(酪蛋白)、碳水化合物和盐的混合物)的食物混合物喂养动物会导致生长停滞,在添加黄油或蛋黄必需提取物后恢复。

半个多世纪后,E. Maccollum (1967)并指出N. I. Lunin早在1880年的工作所起的作用。报道了维生素A和D发现的各个阶段,并指出N. I. Lunin早在1880年的工作所起的作用。1931年瑞士科学家保罗卡雷尔描述了维生素A的化学性质和结构式。此外,还发现它是一种经验式为 $C_{20}H_{30}O$ 的不饱和醇,具有五个双键一个在 β -紫罗兰酮环上,四个在脂肪族侧链上。1937年人们获得了维生素A的晶体制剂。目前,人们正在考虑在各个医学领域使用维生素A的可能性:妇科、眼科和肿瘤学。

目的研究 — 评估维生素A在生殖系统功能中的作用、其对妊娠过程的影响,以及作为经病原学证实的子宫内膜异位症治疗的前景。

材料与方 法

从2000年到2020年对来自PubMed、Science-Direct、Cyberleninka等电子数据库的文章进行了文献综述。

结果与讨论

维生素A代谢

维生素A是一种环状不饱和一元醇,可溶于大多数有机溶剂[2]。脂溶性维生素A属于类维生素A。众所周知,维生素A在人体内可以多种形式存在:醇(retinol)、醛(retinal)和酸(retinoic acid);此外,这些化合物的酯及其空间异构体是已知的[3]。

尽管维生素A最常被称为视黄醇,但其形式的可变性导致了各种名称的出现:视黄醇(维生素A醇、维生素A₁、脱氢视黄醇(维生素A₂)、视黄醛(视黄烯、维生素A醛)和视黄酸(维生素A酸)。这些维生素非常不稳定,因此维生素-矿物质复合物和食品补充剂组合物中的维生素A以更化学稳定的形式使用-视黄醇酯(通常是视黄醇乙酸酯或视黄醇棕榈酸酯)[3]。醋酸视黄醇和其他视黄醇酯可以说是维生素的“密封”、“罐装”形式[4]。人体内维生素A的前体是类胡萝卜素。类胡萝卜素的生物学价值取决于它们在体内转化为维生素A的能力。这种维生素原的例子是胡萝卜素的结构异构体—— α -、 β -和 γ -胡萝卜素。最常见的结构异构体是 β -胡萝卜素。它的分子由两个 β -紫罗兰酮环组成,这些环由一条带有9个不饱和双键的脂肪链相连。在每个离子环中都有一个这样的键。具有相同脂肪链结构的 α -胡萝卜素只包含一个 β -紫罗兰酮循环,而第二个循环被 α -紫罗兰酮循环所取代。 γ -胡萝卜素含有12个不饱和双键,一个 β -紫罗兰酮环和分子另一端的开环[2]。 B -胡萝卜素与其他类胡萝卜素一样,具有抗氧化作用,可通过降低导致DNA损伤的自由基水平影响致癌过程[5]。维生素A的生物活性通常以国际单位(IU)表示:1 IU的维生素A相当于0.3 μ g视黄醇或视黄醇、0.344 μ g乙酸视黄酯、0.55 μ g棕榈酸视黄酯、1.8 μ g β -胡萝卜素的活性[6]。

A组维生素存在于动物源性产品中:数量最多的是鳕鱼和鲨鱼的肝脏,其中视黄醇A₁以酯化形式存在;视黄醇A₂存在于淡水鱼的肝脏中。A组维生素原,即类胡萝卜素(α -、 β -、 γ -),仅存在于植物中,当它们进入动物和人类体内时,会发生许多变化[7]。两个视黄醇分子由对称的 β -胡萝卜素形成,只有一个由 α -和 γ -胡萝卜素形成。与食物一起服用时,视黄醇分子的效果不如 β -胡萝卜素。动物世界中的脊椎动物,包括从食物中获取维生素A的人类,无法合成维生素A。肝脏提供充足的维生素A(>20 μ g/g),以视黄醇活性当量(RAE)表示。1 μ g RAE定义为与1 μ g反式视黄醇相关的生物活性,根据吸收和转化为维生素A的效率,相当于12 μ g β -胡萝卜素和24 μ g α -胡萝卜素(或 β -隐黄质)。其他膳食类胡萝卜素,如番茄红素、叶黄素和玉米黄质,不是维生素A的代谢前体[7]。维生素A主要以酯的形式存在于食物中。在这方面,随着食物,主要是维生素A酯进入人体,在大多数情况下以棕榈酸酯的形式。维生素A酯在小肠中的水解是在胰酶和小肠粘膜上皮细胞的参与下发生的。胆汁酸在维生素A的吸收中起着重要作用。它们参与了视黄醇酯的乳化、水解裂解、

水解产物的溶解及其向肠上皮细胞的转运[8]。这表明它们也参与了粘膜上皮细胞内视黄醇的再酯化。这可能是由于胆汁酸在防止维生素A及其酯以及肠内胡萝卜素氧化中的作用[8]。当这些酯在肠内被吸收时,它们被完全水解,游离视黄醇进入粘膜上皮细胞。

维生素A代谢的下一个阶段是上皮细胞中视黄醇的再酯化,主要形成其高级酯,主要是视黄醇棕榈酸酯。维生素吸收后,主要通过胸部淋巴管进入其他器官。根据在胸部淋巴管中检测到的维生素A,主要以A-维生素化后的高级酯的形式存在,可以说肠上皮细胞是视黄醇再酯化的场所[8]。因此,在小肠粘膜的上皮细胞中,视黄醇发生再酯化,这是由于维生素A的消化酯形式在胰腺和肠道的视黄基酯水解酶的参与下水解而形成的。这些重新合成的视黄醇酯(并非全部)附着于特定的单蛋白,并作为乳糜微粒的一部分通过淋巴管进入肝脏。需要记住的是,一定量的视黄醇及其酯也通过门静脉被吸收。在肝脏中,视黄醇酯被释放并水解形成游离视黄醇。随后,肝脏中的游离视黄醇被二次再酯化并转化为视黄基棕榈酸酯,与肝脏蛋白质结合并形成维生素A的储备形式[9]。

维生素A作为一种激素通过维甲酸受体发挥作用。胰腺中的维生素A水平对于维甲酸信号传导和维持胰腺中葡萄糖的生理水平至关重要[10]。维生素A作为与视黄醇结合蛋白(RBP)的复合物在血液中运输,但维生素A被细胞从维生素A-RBP复合物中摄取的分子机制尚不完全清楚。在研究中,多跨膜结构域蛋白STRA6在牛视网膜色素上皮细胞中被鉴定为RBP的特异性膜受体。STRA6以高亲和力和力结合RBP,并以高活性从维生素A-RBP复合物中吸收维生素A。维生素A与这些受体的结合在溶解水不溶性视黄醇、防止其在尿液中快速化学降解和消除,以及将视黄醇从仓库输送到靶器官并转移到细胞的特定受体分子(这是必要的)方面具有重要的生理学意义。维生素A在这些器官和组织中的特定代谢功能的表现。在正常情况下,血浆中维生素A转运蛋白的浓度与身体提供维生素有关。这种相关性的可能性在一定程度上是由于维生素A是其自身转运蛋白代谢的调节者之一[11]。有关内源性维生素A含量的信息由两种维甲酸受体传递:维甲酸受体(RAR)和维甲酸X受体(RXR)。RAR和RXR都是配体激活转录因子核受体超家族的成员,主要作为异二聚体,在其全反式视黄酸配体存在的情况下激活靶基因的转录[12]。RAR- α 、RAR- β 、RAR- γ 和调节靶基因转录的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- β/δ 在视黄酸受体中也是已知的[2]。

维生素A在体内的生物学作用

维生素A在视觉系统器官细胞的分化和干眼症的预防中起重要作用。维生素A缺乏症是全世界可预防性失明的主要原因[13]。维生素A是一种抗氧化剂,影响皮肤和粘膜的屏障功能,细胞膜的通透性,通过中和氧化应激期间形成的过量自由基,在预防生殖系统疾病(子宫内异位症、乳腺病、不同部位的癌变)方面发挥着至关重要的作用[13]。血清维生素A水平或饮食摄入与癌症风险之间的关系尚不清楚。对目前和以前吸烟者以及从未吸烟者进行的几项前瞻性和回顾性观察研究表明,食用含有维生素a和类胡萝卜素的食物可降低患肺癌的风险[14]。一些作者指出,在局部治疗痤疮时使用维生素A是有效的,这有助于揭示“粉刺”,提供再生过程并防止形成新的病变。这种效应通常在2-3个月内产生。并且与剂量无关[15, 16]。

高胆固醇血症的特征是角化病导致皮肤变黄,尤其是手掌和脚底。高胡萝卜素血症发生在食用富含类胡萝卜素(>30毫克/天)食物数月的人。由于酶15-15'-类胡萝卜素双加氧酶的遗传缺陷,生理或少量使用类胡萝卜素很少导致类胡萝卜素黄疸。此外,在甲状腺功能减退和糖尿病患者中,通常情况下,正常食用富含类胡萝卜素的食物会导致高胆固醇血症[17]。

妊娠期和产后期间维生素A的使用

维生素A对胚胎的正常发育至关重要[18]。孕妇和胎儿生理剂量维生素A的分子和临床效果取决于其他维生素和微量元素的可用性,因此维生素A补充剂与其他微量营养素相结合有助于: 1)降低腭裂、膈疝的风险、神经管缺陷、肥厚性幽门狭窄和其他维生素A依赖性畸形; 2)肺表面活性蛋白的基因表达,预防支气管肺发育不良和慢性肺部疾病(细支气管炎、支气管炎、支气管哮喘、肺炎)的早期预防; 3)降低麻疹死亡率; 4)生出一个生长速度更好、Apgar评分更高的孩子; 5)预防儿童过敏症的发展; 6)预防贫血; 7)提高儿童早期的认知和行为发展[18]。

高剂量维生素A(>7.5 mg, 或每天24750 IU)可产生致畸作用(面部骨骼和主动脉形成受损、小眼症、胃闭锁和其他畸形),导致胎儿宫内发育迟缓和早期闭合的骨骺生长区。对于维生素A过多症,由于肝功能受损,凝血因子的合成会减慢,并随着颅内压的升高而增加脑脊液的分泌。根据国际建议,孕妇维生素A的每日最大剂量不应超过10,000 IU (3 mg) [1]。在2020年专家委员会的

决议中,指出不建议将维生素A作为单一药物常规使用,但可以将其纳入专门为孕妇设计的维生素和矿物质复合物中[19, 20]。视黄醇的毒性取决于使用的剂量和持续时间,以及人的年龄。在极少数情况下,即使每天服用10毫克视黄醇6个月,也可能出现成人慢性中毒的轻微症状。单剂量超过500毫克的视黄醇可导致急性中毒。高剂量视黄醇的致畸作用即使在停止使用后仍然存在,因此,仅在6-12个月后以治疗剂量使用该药物后才应计划怀孕[1]。700-1000 μg 视黄醇当量的维生素A剂量符合怀孕期间的日常需求标准[19, 20]。

与维生素A不同, β -胡萝卜素不具有致畸性或毒性。即使是大剂量补充(20-30毫克/天)的 β -胡萝卜素或富含类胡萝卜素的食物也不会引起长期毒性。长期或过量使用 β -胡萝卜素的最显著影响是胡萝卜皮病,其中皮肤变黄。通过停止摄入植物色素来缓解这种情况[14]。

K. Ribeiro和合著者将接受200,000 IU维生素A的母亲与对照组(未接受维生素A)的母亲进行比较,以分析对母乳的影响。作者得出的结论是,在产后头几天使用大剂量维生素A会增加补充后最初24小时内的视黄醇水平,但这种增加对初乳中维生素A水平低的女性更有效[21]。

D. Bezerra和合著者研究了棕榈酸视黄酯补充剂与对照组(未用维生素A治疗)相比的效果,但考虑了两个时期:产后第一周和服药后三十天。作者在两个时期评估初乳中视黄醇的浓度,发现服用维生素A的患者中视黄醇浓度更高。进一步观察显示,出生后30天初乳中的视黄醇浓度下降[22]。

维生素A在生殖器子宫内膜异位症发病机制中的重要性

维生素A和维甲酸代谢物水平降低可能导致子宫内膜异位症的发病机制。全反式维甲酸(或维甲酸)可防止子宫内膜样囊肿的增殖,同时局部减少雌二醇的产生[23]。根据月经周期中类固醇水平的波动,维甲酸受体的表达和维甲酸的合成发生变化。局部反式视黄酸调节子宫内膜异位症中许多免疫因子的合成,包括白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 、血管内皮生长因子、单核细胞趋化蛋白1、连接蛋白43和整合素[23]。受子宫内膜异位症影响的组织中维甲酸的生物合成似乎受损,这与1型RBP水平的降低有关[23]。维生素A代谢物(包括反式维甲酸)的调节是由组蛋白脱乙酰酶抑制剂诱导的内源性酶介导的,这表明肠道丁酸和其他内源性脱乙酰酶抑制剂的调节[24]。

视黄酸以旁分泌方式起作用,刺激分化并抵抗雌二醇(E2)依赖性子宫内膜上皮细胞的增殖。

此外,视黄酸诱导酶17 β -羟基类固醇脱氢酶2(HSD17B2)的产生,该酶将具有生物活性的E2转化为弱雌酮(E1)。在子宫内样基质细胞中,发现了较低水平的孕酮受体,这导致视黄酸的合成减少[25]。结果,与邻近上皮细胞的旁分泌信号丢失,这些细胞不分化也不表达HSD17B2,这反过来导致过量的E2合成[25]。

由于CYP26酶含量的增加,维生素A代谢物的水平可能会降低。子宫内膜异位症患者血清和腹膜液中转化生长因子 β 水平升高被认为会导致CYP26水平降低,从而增加维生素A代谢物的可用性。调节性T细胞数量的增加与维生素A代谢物的高可用性有关[26]。然而,视黄酸分解酶CYP26A1是一种孕激素依赖性基因,在患有子宫内膜异位症的女性中过度表达。通过失活视黄酸,CYP26A1促进子宫内膜病变的形成[27, 28]。宫内维生素A水平降低可显著改变出生后的肠道发育,并在各种消化系统疾病中充当产前病理因素,部分原因是维生素A水平降低对线粒体和细胞调节功能的影响[26]。

维甲酸在细胞中发挥多种功能,可通过参与受子宫内膜异位症影响的细胞的代谢而发挥生物调节剂的作用。为了评估维甲酸(全反式维甲酸)的治疗效果,分析了转录组并测量了培养的子宫内膜样细胞和组织中的雌二醇水平。研究了来源于卵巢子宫内膜瘤的子宫内膜样基质细胞中HSD17B2 mRNA的表达。在用全反式维甲酸处理四天的子宫内膜样基质细胞的分离培养物中,分离总RNA,然后使用GeneChip进行转录组分析。全反式维甲酸上调了49个基因的表达,下调了4个基因的表达。增加的基因表达与抑制细胞增殖有关[24]。

H. Lu和合著者发现视黄酸治疗可诱导子宫内膜异位症患者子宫内膜样基质细胞自噬。特别是,作者报道了维生素A诱导了Beclin1,这是一种参与自噬体形成的主要蛋白质,并观察到Beclin1表达与更严重的子宫内膜异位症之间存在负相关。已经注意到维甲酸有助于减少子宫内膜异位的体积。此外,作者假设视黄酸通过诱导子宫内膜样细胞凋亡,在治疗腹膜子宫内膜异位症、卵巢子宫内膜异位症或深部浸润性子宫内膜异位症方面可能具有不同的疗效。研究人员认为,由纤维肌肉组织组成的深层浸润性子宫内膜异位症病灶对维甲酸更为敏感,维甲酸不仅具有抗纤维化作用,而且具有改变胶原蛋白代谢的能力。限制使用视黄酸的主要因素是轻微的副作用,例如皮肤和粘膜的变化、肌痛和转氨酶活性的增加。持续使用维甲酸的有效性尚未得到证实;建议对患有子宫内膜异位症的女性进行治疗,其治疗目标是提高生活质量[29, 30]。

结论

维生素A在怀孕期间非常重要,它的缺乏与许多畸形的形成、呼吸窘迫综合征的风险和胎儿免疫系统发育受损有关。各种形式的视黄醇对各种身体系统的功能具有多方面的影响。维生素A具有抗增殖、抗肿瘤作用,影响雌激素的生物合成,是一种强大的抗氧化剂,这证明了其参与生殖器子宫内位症发病机制的可能性。考虑到维生素A能够抑制子宫内位膜样卵巢囊肿的增殖、减小子宫内位膜样

异位的大小、调节促炎细胞因子的合成,可以认为是治疗复杂性卵巢癌的一个有希望的方向。生殖器子宫内位膜异位症。

附加信息

资金来源。该研究在未经赞助和财务支持的情况下进行。

利益冲突。作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

所有作者都对文章的研究和准备做出了重大贡献,在发表前阅读并批准了最终版本。

REFERENCES

1. Borisova EO. Naznachenie vitaminov vo vremja 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://provizor.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 pishhevykh 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 studenceskiy nauchnyj 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-Mazariagos 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*. 2nd 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. *Meditsinskiy 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 jenerгии i pishhevykh veshchestvah 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-enerгии-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

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
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*. 2nd 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
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 reinaldehyde 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

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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