

Витамин А: позиция диетолога

С. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Е. А. Никитина, к.м.н., доцент кафедры¹

Л. И. Карушина, к.м.н., доцент кафедры¹

Ю. А. Пигарёва, к.м.н., ассистент кафедры¹, зав. отделением клинической диетологии²

О. Е. Пронина, ассистент кафедры¹

¹Кафедра диетологии и клинической нутрициологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Vitamin A: dietologist's position

S. V. Orlova, E. A. Nikitina, L. I. Karushina, Yu. A. Pigaryova, O. E. Pronina

Peoples' Friendship University of Russia, City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov; Moscow, Russia

Резюме

Витамин А является одним из ключевых элементов для регуляции иммунного ответа и контролирует деление и дифференцировку эпителиальных клеток слизистых оболочек бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, глаз и т.д. Его значение в условиях пандемии COVID-19 трудно переоценить. Однако ряд проведенных в прошлом исследований связал дополнительный прием витамина А с повышенным риском развития онкологических заболеваний, вследствие чего витамин А был практически исключен из терапевтической практики в развитых странах. Наш обзор освещает роль витамина А в сохранении здоровья человека и сообщает новейшие данные о его влиянии на механизмы развития соматической патологии.

Ключевые слова: витамин А, ретинол, ретиноль, ретиноиды, ретиноловый эквивалент, гиповитаминоз А, гипervитаминоз А, дефицит витамина А, родопсин, пигментный ретинит, онкологические заболевания, респираторные заболевания, COVID-19.

Summary

Vitamin A (retinol) is one of the key elements for regulating the immune response and controls the division and differentiation of epithelial cells of the mucous membranes of the bronchopulmonary system, gastrointestinal tract, urinary tract, eyes, etc. Its significance in the context of the COVID-19 pandemic is difficult to overestimate. However, a number of studies conducted in the past have associated the additional intake of vitamin A with an increased risk of developing cancer, as a result of which vitamin A was practically excluded from therapeutic practice in developed countries. Our review highlights the role of vitamin A in maintaining human health and the latest data on its effect on the development mechanisms of somatic pathology.

Key words: vitamin A, retinol, retinal, retinoids, retinol equivalent, hypovitaminosis A, hypervitaminosis A, vitamin A deficiency, rhodopsin, retinitis pigmentosa, cancer, respiratory diseases, COVID-19.

Введение

Термин «витамин А» объединяет две группы жирорастворимых биологически активных веществ: ретиноиды, содержащиеся в продуктах животного происхождения и обладающие прямой витаминной активностью, и каротиноиды (провитамины), входящие в состав растительных продуктов и превращающиеся в витамин А по мере необходимости. Наш обзор посвящен действию натуральных ретиноидов.

Группа ретиноидов состоит из ретиноля, ретиноевой кислоты, ретинола и его эфиров. В продуктах животного происхождения ретинол обычно присутствует в форме эфира – ретинола пальмитата. Эфирная связь разрушается под действием липаз поджелудочной железы и клеток слизистой оболочки тонкой кишки. Высвобождающийся ретинол поступает в энтероциты и вновь превра-

щается в эфир пальмитиновой кислоты. Вместе с эфирами холестерина и триглицеридами эфиры ретинола включаются в состав хиломикрон и транспортируются в лимфу, затем в кровь и, наконец, в печень. При употреблении витамина А натошак свободный ретинол через портальную вену напрямую поступает в печень.

Около 90 % витамина А депонируется в печени в виде ретинола пальмитата. В печени он подвергается биотрансформации, превращаясь сначала в активные метаболиты, а затем в неактивные продукты, выводимые почками и кишечником. Витамин А принимает участие в печеночно-кишечном кругообороте желчи [1].

В кровь ретинол поступает в комплексе с ретинол-связывающим белком, где к ним присоединяется трансретинол, препятствующий фильтрации витамина А в почках. По мере не-

обходимости происходит отщепление витамина А от белковых носителей и поступление его в периферические ткани. Элиминация витамина А происходит медленно: за 21 день из организма исчезает всего треть введенного витамина [2].

Обмен витамина А зависит от обеспеченности организма цинком. Дефицит цинка приводит к нарушению мобилизации ретинола из печени и транспорта его к периферическим тканям вследствие снижения синтеза ретинол-связывающего белка. Одновременно нарушается образование ретиноля из ретинола, так как ретинолдегидрогеназа является цинк-зависимым ферментом [3].

Функции витамина А в организме

В клетках периферических тканей ретинол может храниться в эфирной форме или под действием фермен-

Таблица 1
Биологическая активность различных форм ретиноидов [1]

	Активность витамина А в мкг ретинолового эквивалента (мкг РЭ)	Активность витамина А в международных единицах (МЕ)
Ретинол, 1 мкг	1,00	3,33
Ретинола ацетат, 1 мкг	0,87	2,90
Ретинола пальмитат, 1 мкг	0,55	1,83
β-каротин (растворенный в жире, в составе лекарственных средств или БАД*), 1 мкг	0,50	1,67

Примечание: * – биологическая активность бета-каротина в составе пищи в шесть раз ниже, чем активность выделенного бета-каротина в составе лекарственных препаратов или БАД к пище [20].

тов ретинолдегидрогеназ окисляться до ретиналя, а затем за счет ретинальдегидрогеназ – до ретиноевой кислоты (РК). В комплексе с внутриклеточными белками, связывающими ретиноевую кислоту, РК поступает в ядро клетки, где оказывает гормоноподобное действие, регулируя экспрессию генов. В ядре присутствуют две группы рецепторов – рецепторы ретиноевой кислоты (RAR) и рецепторы ретиноида X (retinoid X receptors, RXR). Рецепторы RAR функционируют в виде гетеродимера с белками RXR. Комплекс РК и рецепторов RAR-RXR связывается с определенной последовательностью в промоторе гена – ретиноид-респонсивным элементом (retinoic acid response element, RARE). В настоящее время известно более 500 генов, активность которых регулирует витамин А, – ретиноид-респонсивные гены. Они контролируют процессы пролиферации и дифференцировки клеток.

RXR также может образовывать гетеродимеры с некоторыми другими ядерными рецепторами, включая рецептор к гормонам щитовидной железы, рецептор витамина D (VDR), стероидные рецепторы и рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR), в результате чего РК способна регулировать активность соответствующих генов [4]. Помимо этого, накапливаются данные о том, что РК, независимо от RARE-элементов, способна оказывать влияние на другие сигнальные пути, например TGFβ / Smad, PI3K, ERK1/2 MAP и др. [5].

Ретинол и ретиналь также способны регулировать экспрессию генов. Ретинол действует в клетках жировой, мышечной ткани и глаз, активируя JAK/STAT-сигнальный путь и регу-

лируя синтез ряда факторов роста, гормонов и цитокинов [6]. Ретиналь принимает участие в регуляции активности генов, участвующих в липидном метаболизме и глюконеогенезе [7]. В настоящее время активно исследуется влияние витамина А на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития атеросклероза: липидный спектр и активность иммунных клеток. В эпидемиологических исследованиях было показано, что низкий уровень ретинола в сыворотке ассоциирован с повышенным риском развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых катастроф [8]. Вместе с тем дополнительный прием витамина А не приводил к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

В сетчатке глаза ретинол конвертируется в ретиналь, который, объединяясь с белком опсином, формирует зрительный пигмент родопсин. Родопсин палочек сетчатки позволяет улавливать малейшее количество света в темноте, родопсины колбочек принимают участие в поглощении фотонов из видимой части спектра в красном, зеленом и синем диапазонах, тем самым обеспечивая цветное зрение [10–12].

Кожа и слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей формируют первую линию защиты организма от инфекционных патогенов. Ретинол и его метаболиты принимают участие в поддержании целостности эпителия и регулируют его функциональную активность [13, 14], а также занимают центральное место в дифференцировке антигенпредставляющих клеток (макрофаги, дендритные клетки и др.) и лимфоцитов [15, 16]. Витамин

А принимает участие в регуляции интенсивности воспалительной реакции и предупреждает развитие аутоиммунных процессов [15].

Ретиноиды необходимы для развития конечностей, сердца, глаз и ушей плода, созревания легких. Прием витамина А способствует уменьшению риска развития хронических заболеваний легких и общей смертности у недоношенных новорожденных. Также витамин А участвует в регуляции активности генов, контролирующих синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, ламинина и протеогликанов). Дефицит витамина А во время беременности будет приводить к нарушению синтеза этих белков, нарушению морфологии и функции внутренних органов [17]. У беременной женщины витамин А регулирует репаративные процессы. Как дефицит, так и избыток ретиноидов могут приводить к появлению пороков развития у эмбриона [11, 18, 19].

Физиологическая потребность в витамине А и его фактическое потребление

Для всех жирорастворимых витаминов, и в первую очередь для витамина А, крайне важным является понятие дозы. Содержание витамина А в продуктах или лекарственных средствах может указываться как в единицах массы (мкг, мг), в ретиноловом эквиваленте (мкг РЭ) или в международных единицах биологической активности (МЕ). Эфиры ретинола и каротиноиды обладают разной массой, биодоступностью и биологической активностью. Для того чтобы определить их соответствие количеству витамина А, рассчитывается их ретиноловый эквивалент (количество относительно ретинола). Один микрограмм ретинола имеет биологическую активность, равную 3,33 МЕ. Показатели для расчета эквивалентности разных форм витамина А приведены в табл. 1.

Физиологическая потребность в витамине А у взрослых в Российской Федерации составляет 900 мкг РЭ или 3000 МЕ в сутки (табл. 1). В связи с тем, что эстрогены повышают концентрацию в крови ретинол-связыва-

ющего белка, потребность в витамине А во время беременности возрастает незначительно.

В составе натуральных продуктов витамин А представлен как ретиноидами, так и каротиноидами. Рекомендуется, чтобы в рационе их соотношение было 40:60, что соответствует 360 мкг РЭ ретиноидов и 540 мкг РЭ каротиноидов [22]. Ретинол в форме ретинола пальмитата содержится в продуктах животного происхождения. Его количество в продукте коррелирует с содержанием жира: чем выше жирность молока, сливок, сыра, тем выше содержание витамина А (табл. 3). При тепловой кулинарной обработке потери ретинола могут достигать 40%.

В составе специализированной пищевой продукции используются ретинол и его эфиры, а также провитамины А (β -каротин, α -, γ -каротин, β -криптоксантин). При производстве пищевой продукции для детей разрешено использовать только ретинол, ретинола ацетат, ретинола пальмитат и бета-каротин. Содержание витамина А в составе специализированной пищевой продукции для взрослых, включая биологически активные добавки к пище, регламентируется Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утверждены решением комиссии Таможенного союза 28 мая 2010 года № 299) [24]. Адекватный уровень потребления витамина А соответствует норме физиологической потребности взрослых – 900 мкг РЭ, верхний допустимый уровень потребления из БАД и других специализированных пищевых продуктов – 3000 мкг РЭ (9990 МЕ) в сутки. Эти нормы согласуются с установленными в США: рекомендуемый уровень потребления витамина А – 700 мкг для женщин, 900 мкг для мужчин, допустимый верхний уровень потребления – 3000 мкг готового витамина А [20].

В составе лекарственных средств применяются значительно более высокие дозы витамина А. Стандартная форма отпуска, масляный раствор ретинола пальмитата, содержит 100 000 МЕ в 1 мл, где одна капля

Таблица 2
Нормы физиологической потребности в витамине А в разных половозрастных группах в России [21]

Группа населения	Норма физиологической потребности, мкг РЭ
Дети 0–12 месяцев	400
Дети 1–3 лет	450
Дети 3–7 лет	500
Дети 7–11 лет	700
Мальчики и юноши 11–18 лет	1000
Девочки и девушки 11–18 лет	800
Взрослые мужчины и женщины	900
Беременные (вторая половина беременности)	1000
Кормящие (1–12 месяцев)	1300

Таблица 3
Содержание ретинола в натуральных пищевых продуктах [23]

Продукт	Размер порции, г	Количество ретинола в порции, мкг
Печень говяжья жареная	100 г	9500
Печень трески консервированная	100 г	4400
Яйца	2 штуки С1 (100 г)	250
Масло сливочное	1 чайная ложка (5 г)	30
Творог жирный (18%)	1/2 пачки (100 г)	100
Сыры	1 ломтик (30 г)	60–90
Молоко и кисломолочные напитки (3,2%)	1 стакан (200 мл)	40
Сливки (10%)	100 г	55
Сметана (20%)	1 столовая ложка (20 г)	30
Цыпленок жареный	100 г	70
Рыба	100 г	10–50

соответствует 3 330 МЕ витамина А [25]. Стандартная терапевтическая пероральная доза третиноина (транс-ретиноевая кислота) составляет 45 мг/м², что приблизительно равно 80 мг в день [26]. Для лечения авитаминоза А легкой и средней степени тяжести взрослым назначается до 33 000 МЕ в сутки, детям, в зависимости от возраста, – от 1 000 до 5 000 МЕ. При заболеваниях глаз, кожи и желудочно-кишечного тракта у взрослых суточная доза составляет 50 000–100 000 МЕ, при угревой сыпи и ихтиозиформных эритродермиях она может возрасти до 300 000 МЕ ретинола. Детям препарат назначают из расчета 5 000–10 000 МЕ/кг в сутки.

К показаниям для применения фармакологических доз ретинола являются заболевания кожи (псориаз, врожденный ихтиоз, фолликулярный кератоз), глаз (конъюнктивит, кератит), бронхолегочной системы (острые

и хронические бронхиты, ларингит и т.д.) и желудочно-кишечного тракта (эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), а также инфекционные заболевания (туберкулез, корь, инфекционные диареи), фиброз и цирроз печени [25]. Препараты ретиноевой кислоты используются перорально в лечении острого промиелоцитарного лейкоза, наружно – при угревой болезни и гиперпигментации кожи. Эффективность применения синтетических лекарственных ретиноидов мы описывали ранее [27].

Гиповитаминоз А

Гиповитаминоз А является актуальной медицинской и социальной проблемой в развивающихся странах. В основе его развития лежит недостаточное потребление продуктов животного происхождения, овощей и фруктов. Наиболее часто гиповитаминоз

выявляется у детей и женщин репродуктивного возраста. Также к группам риска относятся люди с нарушениями функций печени, поджелудочной железы и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, при которых нарушено усвоение жиров, включая витамин А. Субклинический дефицит витамина А диагностируется при снижении концентрации ретинола в сыворотке ниже 0,70 мкмоль/л (20 мкг/дл). При тяжелом дефиците концентрация снижается до 0,35 мкмоль/л и ниже. Одним из ранних клинических признаков дефицита витамина А является нарушение ночного зрения – гемералопия (куриная слепота), позднее могут формироваться очаги ороговения эпителия конъюнктивы (бляшки Бито), язвы и рубцы на роговице с развитием слепоты. Дефицит витамина А является основной причиной ксерофтальмии и предотвратимой слепоты в развивающихся странах.

При недостаточности витамина А на коже наблюдается фолликулярный гиперкератоз, нарушается обмен йода и железа, что приводит к нарушению функции щитовидной железы и железодефицитной анемии. На фоне недостаточного потребления витамина А наблюдается снижение иммунитета [28], резкое возрастание заболеваемости ОРВИ и кишечными инфекциями у детей, а также повышение смертности от инфекционных заболеваний [16].

По данным ВОЗ, нарушение ночного зрения наблюдается у 5,2 млн детей дошкольного возраста и почти у 10 млн беременных в 45 странах мира. Субклинический гиповитаминоз А, по результатам лабораторного исследования, регистрируется в 122 странах у 190 млн детей дошкольного возраста и 19 млн беременных. По данным ВОЗ, от 250 до 500 тыс. детей слепнут ежегодно из-за дефицита витамина А, после чего половина из них умирают в течение следующих 12 месяцев [29, 30].

В развитых странах тяжелые формы гиповитаминоза встречаются редко [29], в основном у людей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и пищеварительных желез, перенесших бариатрическую операцию, больных ВИЧ и алкогольной зависи-

мостью. Недостаточное потребление витамина А и низкая концентрация ретинола в крови встречаются и у здоровых людей, особенно у соблюдающих низкожировую диету для профилактики атеросклероза и у веганов, число которых стремительно увеличивается. При резких пищевых ограничениях у них также может развиваться типичная картина гиповитаминоза вплоть до необратимой слепоты [31].

По данным исследований, регулярно проводимых с 1987 года, доля населения Российской Федерации со сниженной концентрацией витамина А в сыворотке не превышает 4%. В 2015–2017 годах низкий уровень витамина А регистрировался в среднем у 3% обследованных, чаще – у пациентов с туберкулезом, у коренных жителей труднодоступного поселка за полярным кругом и беременных женщин, особенно к III триместру [32].

Согласно рекомендациям ВОЗ, дефицит витамина А считается серьезной проблемой общественного здравоохранения тогда, когда сниженное содержание витамина А в сыворотке (менее 0,7 мкмоль/л) наблюдается у 15% и более обследуемого населения.

Клинические исследования действия витамина А на организм человека включают две группы исследований: первая – предупреждение или устранение имеющегося дефицита витамина А в предрасположенных к дефициту популяциях (как правило, страны Африки и Юго-Восточной Азии), вторая – дополнительный прием витамина А для профилактики или лечения болезней цивилизации в развитых странах, где у населения редко встречается дефицит витамина А.

В развивающихся странах витамин А назначается с профилактической целью детям для снижения инфекционной заболеваемости и смертности. Инфекционные заболевания (сепсис, пневмония и т.д.) приводят к резкому повышению экскреции ретинола с мочой и истощению запасов в печени. Это может привести к субклиническому гиповитаминозу А, что в свою очередь повышает чувствительность организма к инфекции,

снижает иммунореактивность и замыкает порочный круг [5]. При уже имеющейся субклинической недостаточности происходит манифестация гиповитаминоза А: были выявлены случаи развития ксерофтальмии при заболевании корью [33].

В развивающихся странах ВОЗ рекомендует проводить профилактику дефицита витамина А у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет путем регулярного перорального приема витамина А. Детям в возрасте 6–12 месяцев витамин А назначается по 100000 МЕ, в возрасте 1–5 лет – по 200000 МЕ раз в 6 месяцев. В 2014 году ЮНИСЕФ поддерживала проведение программ дополнительного приема витамина А в 82 странах Африки, Азии, Центральной и Южной Америки [34].

Дополнительный прием витамина А способствует более высокому повышению уровня антител при введении БЦЖ и противокоревой вакцины, поддерживает структурную и функциональную целостность стенки кишечника [16, 35, 36]. Прием витамина А в дозе 100000–200000 МЕ раз в 4 месяца на протяжении года способствовал снижению частоты тяжелой инфекционной диареи у детей 6–48 месяцев на 20% [37].

В последнем метаанализе, объединившем результаты 47 исследований (1 223 856 детей) из 19 стран мира, было продемонстрировано, что прием детьми в возрасте до 5 лет витамина А по схеме ВОЗ способствует снижению частоты возникновения диареи на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,82–0,87) и заболеваемости корью – на 50% (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,37–0,67), смертности от диареи – на 12% (ОР = 0,88; 95% ДИ: 0,79–0,98) и смертности от любых причин – на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,83–0,93). Достоверного влияния на частоту развития и смертности от респираторных заболеваний выявлено не было [38].

В предшествующем метаанализе было показано, что однократный прием витамина А может не оказывать влияния на общую смертность от кори, но двукратный прием способствует снижению как общей смертности, так и смертности от пневмонии, вызванной вирусом кори [39]. Для уточнения

эффективных доз и способов применения витамина А необходимы дополнительные исследования.

Влияние витамина А на заболеваемость респираторными заболеваниями у детей 6–47 месяцев изучалось в Индонезии. Дети до года получали по 103 000 МЕ в день, старшая возрастная группа получала по 206 000 МЕ витамина А в день. Была выявлена важная зависимость: у детей с недостаточностью питания наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости острыми инфекциями нижних дыхательных путей на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,375–1,331), в то время как у детей с адекватным пищевым статусом дополнительный прием витамина А, напротив, приводил к повышению заболеваемости на 83% (ОР = 1,83; 95% ДИ: 1,257–2,669) [40].

В развитых странах регулярный дополнительный прием витамина А для профилактики ОРЗ и инфекционной диареи не практикуется. Экспериментальные исследования указывают на то, что большие дозы витамина А при исходно адекватном пищевом статусе могут оказывать угнетающее влияние на функцию Т- и В-лимфоцитов [16]. Исключение составляют пациенты с ВИЧ, туберкулезом, а также пациенты с тяжелой соматической патологией, у которых нарушен обмен витамина А. Вместе с тем необходимо отметить практически полное отсутствие исследований, посвященных изучению дополнительного приема витамина А при пневмонии у взрослого, относительно здорового, населения развитых стран. Инфекционные заболевания приводят к сокращению запасов витамина А в организме, поэтому чрезвычайно важно изучение влияния приема витамина А в такой критической ситуации.

Влияние витамина А на фагоцитарную и окислительную активность макрофагов, количество и функции НК-клеток и Т-лимфоцитов, синтез ИЛ-2 и ФНО- α , которые активируют антимикробное действие макрофагов, позволяет рассматривать витамин А как один из эссенциальных элементов для повышения резистентности в отношении COVID-19. [41–43]. Во время вспышки лихорадки Эбола

дополнительный прием витамина А в дозе 200 000 МЕ в первый (и (или) второй день поступления в стационар способствовал снижению смертности на 23% (ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,59–0,99; P = 0,041) [44].

Беременные. Согласно рекомендации ВОЗ, пристальное внимание адекватности обеспеченности витамином А необходимо уделять популяциям, где у 5% или более женщин наблюдалась ночная слепота во время предыдущей беременности за последние 3–5 лет, которая закончилась рождением ребенка, или если у 20% или более беременных женщин уровень ретинола в сыворотке ниже 0,70 мкмоль/л [45]. При выявлении дефицита рекомендуется нормализовать рацион питания так, чтобы беременная женщина получала витамин А из натуральных продуктов. При невозможности организовать полноценный рацион предлагается использовать биологически активные добавки к пище – источники витамина А. Добавки необходимо принимать ежедневно в дозе до 10 000 МЕ в сутки или еженедельно в дозе до 25 000 МЕ. Прием витамина А в этих популяциях не оказывает влияния на материнскую или перинатальную смертность, но способен предотвратить развитие гемералопии и анемии у беременной, а также снижает риск инфекционных осложнений у матери в послеродовом периоде [46].

Однократная доза витамина А не должна превышать 25 000 МЕ (около 7 500 мкг РЭ), так как безопасность более высоких доз сомнительна, и они могут оказывать тератогенный эффект при употреблении между 15-м и 60-м днями после зачатия [45].

В популяциях, где ежедневное потребление витамина А превышает 8 000 МЕ (2 400 мкг РЭ), прием добавок с витамином А не оказывает дополнительного положительного эффекта. При этом потенциальный риск развития побочных эффектов увеличивается при более высоком потреблении (более 10 000 МЕ в сутки).

Недоношенные дети. Витамин А играет важную роль в развитии органов и тканей плода, становлении

органов зрения и созревании легких. У недоношенных новорожденных дополнительный пероральный прием витамина А на протяжении в среднем 28 дней способствует уменьшению риска развития ретинопатии на 78% (ОР 0,27; 95% ДИ: 0,15–0,48; P < 0,001) [47], в том числе стадий II–V [48]. В Кокрейновском метаанализе также была показана способность витамина А снижать риск развития бронхолегочной дисплазии (потребность в дополнительном кислороде к 36-й неделе постконцептуального возраста) на 12%, не оказывая влияния на потребность в кислороде к 28-му дню жизни [49]. Используемые ранее инъекционные формы витамина А были неудобны и часто становились причиной развития осложнений у новорожденных, вследствие чего витамин А стал реже использоваться в практике. В настоящее время в Германии проводится крупное многоцентровое рандомизированное исследование NeoVitaA для изучения влияния высоких доз перорального приема витамина А (5 000 МЕ/кг в день) в течение 28 дней на частоту развития бронхолегочной дисплазии и смертности у недоношенных к 36-й неделе постконцептуального возраста [50].

Роль витамина А в профилактике осложнений пиелонефрита

Витамин А принимает участие в реэпитализации поврежденных при пиелонефрите слизистых и регуляции активности воспалительного процесса. Прием витамина А в сочетании с антибиотикотерапией способствовал сокращению в 1,5–2,0 раза длительности лихорадки, частоты мочеиспусканий и снижения аппетита у девочек 2–12 лет с острым пиелонефритом [51]. Одним из неблагоприятных исходов перенесенного острого пиелонефрита является нефросклероз. По данным разных авторов, он развивается в 5–57% случаев. Добавление витамина А к стандартной антибиотикотерапии приводило к уменьшению развития нефросклероза у детей в возрасте до 12 лет на 47%, по данным скинтиграфии, через 3–6 месяцев после перенесенного пиелонефрита [52].

Роль витамина А в регуляции функции щитовидной железы

Как отмечалось выше, белки RXR могут образовывать гетеродимеры с рецептором к гормонам щитовидной железы, в результате чего ретиноевая кислота способна подавлять экспрессию тиреотропного гормона (ТТГ) в гипофизе [53]. На периферии витамин А регулирует захват йода щитовидной железой и его включение в состав тиреоглобулина. В ряде регионов мира (Северная и Западная Африка и др.) у населения наблюдается сочетанный дефицит йода и витамина А. При этом на развитие зоба оказывают влияние обе микронутриентные недостаточности независимо друг от друга. Дефицит витамина А сопровождается повышением синтеза ТТГ, уменьшением захвата йода щитовидной железой и его связывания с тиреоглобулином, увеличением размеров щитовидной железы и повышением концентрации тиреоидных гормонов в периферической крови [54].

Прием витамина А позволяет не только повысить концентрацию ретинола в крови, но и оказывает влияние на функцию щитовидной железы даже без дополнительного приема йода в регионах с умеренным йоддефицитом. Прием витамина А в дозе 200 000 МЕ способствовал снижению концентрации ТТГ, тиреоглобулина и размеров щитовидной железы у детей 5–14 лет. Эффект был слабее, чем при приеме йода, но статистически достоверным. На концентрацию тиреоидных гормонов прием витамина А существенного влияния не оказывал [54].

У женщин в пременопаузальном периоде прием витамина А в дозе 25 000 МЕ в сутки на протяжении 4 месяцев способствовал снижению концентрации ТТГ и повышению концентрации Т3, что можно рассматривать как профилактику субклинического гипотиреоза [55].

Витамин А и железодефицитная анемия

Витамин А принимает участие в дифференцировке эритроцитов и мобилизации в них железа из депо [11, 12]. Дефицит железа – распространенная проблема во всем мире,

наиболее часто встречающаяся у детей дошкольного возраста и женщин репродуктивного возраста. В развитых странах дефицит железа часто выявляется у внешне здоровых женщин, соблюдающих низкокалорийную или веганскую диету, интенсивно занимающихся фитнесом или спортом. Дефицит витамина А усугубляет железодефицитную анемию [56, 57]. В исследованиях было показано, что комбинация витамина А с железом быстрее устраняет железодефицитную анемию, чем монотерапия препаратами железа [46, 58].

Витамин А и рассеянный склероз

Развитие рассеянного склероза связывают с нарушением работы иммунной системы и хроническим воспалительным процессом. Витамин А оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, его прием на протяжении года (по 25 000 МЕ в день первые 6 месяцев, затем по 10 000 МЕ в день следующие 6 месяцев) способствовал замедлению прогрессирования нарушения функции верхних конечностей и когнитивных функций, а также уменьшению утомляемости и депрессии [59].

Витамин А и пигментный ретинит

Пигментный ретинит – наследственное заболевание, характеризующееся нарушением функционирования пигментного эпителия сетчатки с развитием гемералопии, сужением полей и снижением остроты зрения, вплоть до слепоты. Прием витамина А в дозе 15 000 МЕ в день на протяжении 4–6 лет замедлял потерю зрения у пациентов с пигментным ретинитом [60], не вызывая серьезных побочных эффектов [61]. Для уточнения оптимальных доз и режимов применения необходимы дальнейшие исследования.

Витамин А и онкологические заболевания

В эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что употребление большого количества витамина А (суммы ретиноидов и каротиноидов) в составе натуральных продуктов питания ассоциировано со снижением

риска развития онкологических заболеваний: глиомы – на 20 % [62], рака шейки матки – на 41 % [63], рака желудка – на 34 % [64], рака легких – на 14 % [65], мочевого пузыря – на 18 % [66], яичников – на 18 % [67], поджелудочной железы – на 16 % [68], пищевода – на 21 % [69].

Изолированное употребление ретиноидов было ассоциировано со снижением на 20 % риска развития меланомы [70] и рака шейки матки [63]. Экспериментальные исследования подтвердили способность ретинола подавлять канцерогенез в клетках кожи, молочной железы, печени, толстого кишечника, простаты и др. [12].

В конце прошлого века профилактическое действие витамина А в отношении развития рака легких было изучено в крупных исследованиях CARET и Physician's Health Study.

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Beta-Carotene And Retinol Efficacy Trial (CARET) включало 18 314 мужчин и женщин, относящихся к группе высокого риска развития рака легких: курящие, бывшие курильщики и рабочие асбестовых предприятий. Изучалось профилактическое действие комбинации 30 мг бета-каротина и 25 000 МЕ ретинола пальмитата в день в отношении развития рака легких. Продолжительность приема составила в среднем 4 года. Исследование было остановлено за 21 месяц до запланированного окончания в связи с полученными данными. При сравнении с группой плацебо в группе витаминов частота развития рака легких была выше на 28 %, общая смертность – на 17 % выше, в том числе смертность от рака легкого – на 46 %, смертность от сердечно-сосудистых катастроф – на 26 % [71].

Вместе с тем в исследовании Physician's Health Study, участниками которого были 22 тыс. мужчин-врачей, из которых курили только 11 %, прием 50 мг (83 500 МЕ) бета-каротина через день на протяжении более чем 12 лет не сопровождался повышением онкологической заболеваемости, в том числе раком легких [72].

В Кокрейновском обзоре 2020 года был сделан вывод, что у здоровых людей витамин А не оказывает влия-

ния на частоту развития рака легкого (ОР = 1,09; 95% ДИ: 1,00–1,19; 5 РКИ; 212314 участников) и смертности от рака легкого (ОР = 1,06; 95% ДИ: 0,81–1,38; 3 РКИ; 190118 участников). Но у курильщиков или работников асбестовых предприятий витамин А увеличивает риск заболеваемости раком легких (ОР = 1,10; 95% ДИ: 1,01–1,20; 3 РКИ; 43995 участников), смертность от рака легких (ОР = 1,18; 95% ДИ: 1,01–1,38; 2 РКИ; 29426 участников) и смертность от всех причин (ОР = 1,09; 95% ДИ: 1,05–1,13; 2 РКИ; 32883 участника) [73].

В другом метаанализе, объединившем 53 рандомизированных исследования (241 883 участника) было обнаружено, что бета-каротин в дозе выше 9,6 мг достоверно увеличивал смертность (ОР = 1,06; 95% ДИ: 1,02–1,09; I² = 13%), в то время как витамин А не оказывал достоверного влияния на общую смертность (ОР = 1,08; 95% ДИ: 0,98–1,19; I² = 53%) [74]. В настоящее время прием ретинола не связывают с развитием онкологической патологии, однако курильщикам и другим группам населения, имеющим высокий риск развития рака легких, рекомендуют воздержаться от регулярного потребления синтетических каротиноидов в дозах, превышающих физиологические.

Витамин А и репаративные процессы

Витамин А играет важную роль в процессах заживления тканей после ран и травм. Он стимулирует рост эпителия, фибробластов, грануляционной ткани, ангиогенез, синтез коллагена, эпителизацию и фиброплазию. Ожоги, переломы, хирургические вмешательства приводят к снижению концентрации в сыворотке ретинола и ретинол-связывающего белка. Кортикостероиды способны истощить запасы ретинола в печени. Дефицит витамина А быстро развивается при массивных поражениях покровных тканей, особенно у ожоговых пациентов. Дефицит витамина А приводит к замедлению и нарушению репаративных процессов. Накоплен значительный опыт применения витамина А в местных и системных формах для ускорения заживления ран.

Местное применение ретиноидов на протяжении 2–4 недель перед различными косметическими процедурами (химическим пилингом, дермабразией, лазерной шлифовкой лица и др.) приводит к снижению риска развития шрамов и нарушения заживления кожи [75]. Длительное применение 0,4%-ного лосьона ретинола способствовало стимуляции синтеза гликозаминогликанов и коллагена, задержке жидкости в коже и уменьшению выраженности морщин [76]. Местные препараты ретиноевой кислоты применяются для лечения акне, фотостарения кожи, а также на слизистых для лечения лейкоплакии и предраковых поражений слизистой оболочки ротовой полости [77]. Кратковременное (около 10 минут) нанесение 0,05%-ного препарата третиноина применяют для лечения хронических язв на нижних конечностях, например при диабетической язвенной стопе [78].

Пероральный прием витамина А также способствовал ускорению и разрешению острой воспалительной фазы при кожных повреждениях у животных, повышая образование противовоспалительного интерлейкина-10 и уменьшая образование провоспалительного ФНО- α , а также регулируя образование иммуноглобулинов IgA, пролиферацию лимфоцитов и моноцитов в периферической крови [79]. При плановых хирургических вмешательствах у пациентов с гиповитаминозом А, ВИЧ, сепсисом, переломами, травмами сухожилий или принимающими кортикостероиды рекомендуется прием витамина А в дозах 25000 МЕ в сутки короткими курсами (2 недели) [80].

Гипервитаминоз А

Гипервитаминоз А возникает при употреблении больших доз ретиноидов. В связи с тем, что они хорошо усваиваются и медленно выводятся, к гипервитаминозу могут привести как одномоментное употребление большого количества витамина А, так и длительный прием сравнительно умеренных доз.

Острое отравление витамином А – относительно редкое явление, впервые описанное еще в XVI веке [81] по-

сле употребления людьми большого количества печени белого медведя или акулы, 100 г которой содержат более 200000 мкг РЭ витамина А. При остром отравлении наблюдаются тошнота, головная боль, слабость, головокружение, потеря аппетита, сухость и шелушение кожи, повышение внутричерепного давления. У детей в возрасте до 6–8 месяцев были зарегистрированы случаи обратимого выбухания родничка при однократном употреблении 7500 мкг РЭ [1]. У детей после приема витамина А в дозах 100000–200000 МЕ риск рвоты в течение следующих 48 часов увеличивался на 97% [38].

Хроническая передозировка создается за счет длительного регулярного приема витамина А в дозах, превышающих физиологические (табл. 4). При хронической передозировке [1] наряду с вышеперечисленными симптомами могут наблюдаться кожный зуд и дерматит, фотосенсибилизация и нарушение пигментации кожи, сухость слизистых оболочек рта и конъюнктивы, выпадение волос, повышенная ломкость ногтей, носовые кровотечения и кровоизлияния, разрушение костной и хрящевой тканей, токсический гепатит, в тяжелых случаях – кома. Изредка отмечается обратимое повышение содержания триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. При этом отдельные группы населения, такие как пожилые, люди, страдающие алкоголизмом или имеющие наследственные формы гиперхолестеринемии, обладают большей чувствительностью к токсическому действию витамина А [11, 12, 19]. Повышение внутричерепного давления и связанную с этим головную боль могут вызывать как большие дозы витамина А, так и его производные (третиноин и изотретиноин) при системном применении. Внутричерепная гипертензия наблюдается у 50% пациентов с гипервитаминозом А [82].

В нескольких проспективных исследованиях было показано, что длительный прием витамина А в дозе 1500 мкг РЭ (5000 МЕ) в день ассоциирован со снижением минеральной плотности костей у пожилых мужчин и женщин и повышением риска раз-

Таблица 4
Неблагоприятные побочные реакции
при длительном дополнительном приеме витамина А и дозы, их вызывающие [1]

Неблагоприятные побочные реакции	Минимальные дозы и время приема, с которыми связано появление неблагоприятных побочных реакций
Снижение минеральной плотности костей и переломы у женщин в перименопаузальном периоде	1 500 мкг РЭ в сутки
Тератогенность	Более 3000 мкг РЭ в сутки
Повышение концентрации холестерина (повышение на 2–3%)	7500 мкг РЭ в сутки в течение 4 лет
Гепатотоксичность	7500 мкг РЭ в сутки на протяжении 6 лет

вития остеопоротических переломов [83–85]. Полагают, что избыток ретинола может стимулировать костную резорбцию [86] и вмешиваться в действие витамина D на обмен кальция [87]. Вместе с тем недостаток витамина А также негативно сказывается на состоянии костной ткани у пожилых. Наблюдается U-образная зависимость между концентрацией ретинола в сыворотке крови и риском перелома шейки бедра: риск минимален при концентрации ретинола в сыворотке равной 2,14 мкмоль/л, более низкие и более высокие значения ассоциированы с повышением вероятности перелома [88]. Исследования показали, что наилучшее влияние на костный обмен оказывают дозы, близкие к ныне рекомендуемым.

В суточных дозах до 3 000 мкг РЭ (10 000 МЕ) витамин А не оказывает негативного влияния на развитие плода. Однако, учитывая наличие витамина А и каротиноидов в продуктах питания, не рекомендуется использовать максимально допустимые дозировки в витаминно-минеральных комплексах для беременных в популяциях, где дефицит витамина А встречается редко. Целесообразно, чтобы общее содержание витамина А в комплексе не превышало 1 500 мкг РЭ и не менее половины из этого количества составляли каротиноиды, употребление которых не ассоциировано с тератогенным действием.

Синтетические лекарственные ретиноиды как для системного, так и для местного применения способны оказывать тератогенное действие. В связи с этим женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные меры контрацепции за 4 недели до начала лечения, во время лечения и в течение 2 лет после

окончания приема ретиноидов [12, 18]. Не допускается также использование таких ретиноидов во время кормления грудью.

Таким образом, натуральные ретиноиды (природный витамин А) являются эссенциальными нутриентами, необходимыми человеческому организму на всех этапах развития. В развивающихся странах, где дефицит витамина А является серьезной медико-социальной проблемой, его дополнительный прием способствует снижению инфекционной заболеваемости и смертности у детей, предупреждает развитие гемералопии, ксерофтальмии и слепоты. В развитых странах дефицит витамина А встречается редко, как правило у людей с тяжелой соматической патологией (ожоги, травмы, ВИЧ, мальабсорбция и др.). Прием витамина А короткими курсами может ускорять репаративные процессы, оказывать иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. В настоящее время изучается эффективность витамина А в составе программ лечения заболеваний, вызванных COVID-19. Также большой интерес представляет исследование влияния витамина А на липидный обмен, инсулинорезистентность и развитие атеросклероза. Длительный прием витамина А здоровыми людьми в дозах, превышающих физиологическую потребность, нецелесообразен, так как не приводит к каким-либо положительным эффектам, но может стать причиной развития гипervитаминоза. Отдельного внимания заслуживает набирающее популярность веганство, при котором содержание ретинола в рационе минимально и часто встречается дефицит цинка, необходимого для метаболизма витамина А. Пациентам, придерживающимся ограничитель-

ных диет, целесообразно периодически определять содержание ретинола в сыворотке крови для своевременного выявления дефицита витамина А.

Публикация подготовлена при поддержке программы «Проект 5–100» Российского университета дружбы народов.

Список литературы

1. Tolerable Upper Intake Levels For Vitamins and Minerals. European Food Safety Authority. February 2006.
2. Harrison EH. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821 (1): 70–77.
3. Christian P, West KP, Jr. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68 (2 Suppl): 435S–441S.
4. Amann PM, Eichmuller SB, Schmidt J, Bazhin AV. Regulation of gene expression by retinoids. *Curr Med Chem*. 2011; 18 (9): 1405–1412.
5. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*. 2018; 10 (9): 1132.
6. Noy N. Signaling by retinol and its serum binding protein. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014; 93: 3–7.
7. Kiefer FW, Orasanu G, Nallamshetty S, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 coordinates hepatic gluconeogenesis and lipid metabolism. *Endocrinology*. 2012; 153 (7): 3089–3099.
8. Miller AP, Coronel J, Amengual J. The role of β -carotene and vitamin A in atherogenesis: Evidences from preclinical and clinical studies [published online ahead of print. 2020 Jan 21]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020; 158635.
9. Khan SU, Khan MU, Riaz H, et al. Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map. *Ann Intern Med*. 2019; 171 (3): 190–198.
10. Ross AC. Vitamin A. In: Ross A, Caballero B, Cousins R, Tucker K, Ziegler T, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2014: 260–277.
11. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. Москва, 2003.
12. Ross AC. Vitamin A and retinoids. In: Shils M, ed. *Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999: 305–327.
13. Semba RD. Impact of vitamin A on immunity and infection in developing countries. In: Bendich A, Decklebaum RJ, eds. *Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals*. 2nd ed. Totowa: Humana Press Inc; 2001: 329–346.
14. McCullough F, et al. The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999; volume 58; pages 289–293.
15. Raverdeau M, Mills KH. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol*. 2014; 192 (7): 2953–2958.
16. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol*. 2002; 71 (1): 16–32.
17. Barber T, Esteban-Pretel G, Marin MP, Timoneda J. Vitamin A Deficiency and Alterations in the Extracellular Matrix. *Nutrients*. 2014; 6 (11): 4984–5017.
18. Витамины и минералы у беременных и кормящих женщин (методическое письмо для врачей). Обучающие программы ЮНЕСКО. Москва. 2007. 142 с.
19. Справочник по диетологии. / Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. – 3-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. 544 с.
20. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the Panel on Micronutrients... [et al.]. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2001.
21. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.

22. Королев А. А. Гигиена питания: руководство для врачей / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 624 с.
23. Тугельян В. А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: Справочник. М.: ДеЛи плюс, 2012. – 284 с.
24. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утв. решением комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299).
25. Ретинол. РАС. www.rlsnet.ru/tn_index_id_5073.htm#sostav-i-forma-vypuska.
26. Весаноид. РАС. www.rlsnet.ru/tn_index_id_7582.htm.
27. Никитина Е. А. О нас, витаминах, замолвите слово! (часть 1). Эстетическая медицина. 2009. № 1. С. 85–94.
28. Semba RD. Vitamin A and human immunodeficiency virus infection. *Proc Nutr Soc.* 1997; 56 (1B): 459–469.
29. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005: WHO global database on vitamin A deficiency. www.who.int/vmnis/database/vitamina/x/en/
30. Sherwin JC, Reacher MH, Dean WH, Ngondi J. Epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia in at-risk populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012; 106 (4): 205–214.
31. Colev M, Engel H, Mayers M, Markowitz M, Cahill L. Vegan diet and vitamin A deficiency. *Clin Pediatr (Phila).* 2004; 43 (11): 107–109.
32. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Никитюк Д. Б., Тугельян В. А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. // *Вопр. питания.* 2018. Т. 87, № 4. С. 62–68.
33. Gilbert C, Awan H. Blindness in children. *BMJ.* 2003; 327 (7418): 760–761.
34. Vitamin A supplementation: A statistical snapshot. Harnessing the power of two life giving drops. *United Nations Children's Fund (UNICEF)*, February 2016.
35. Benn CS. Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict?. *Dan Med J.* 2012; 59 (1): B4378.
36. Coutsoudis A, Kiepiela P, Coovadia HM, Broughton M. Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11 (3): 203–209.
37. Barreto ML, Santos LM, Assis AM, et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet.* 1994; 344 (8917): 228–231.
38. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhatta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (3): CD008524. Published 2017 Mar 11.
39. Mathew JL, Patwari AK, Gupta P, et al. Acute respiratory infection and pneumonia in India: a systematic review of literature for advocacy and action: UNICEF-PHFI series on newborn and child health, India. *Indian Pediatr.* 2011; 48 (3): 191–218.
40. Dibley MJ, Sadjimin T, Kjolhede CL, Moulton LH. Vitamin A supplementation fails to reduce incidence of acute respiratory illness and diarrhea in preschool-age Indonesian children. *J Nutr.* 1996; 126 (2): 434–442.
41. Zhang, L., and Liu, Y., 2020. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *Journal of medical virology*, 92 (5), 479–490.
42. Chen KH, Wang SF, Wang SY, et al. Pharmacological development of the potential adjuvant therapeutic agents against coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *J Chin Med Assoc.* 2020; 10.1097/JCMA.0000000000000375.
43. Beigomohammadi MT, Bitarafan S, Hoseindokht A, et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21 (1): 614. Published 2020 Jul 6.
44. Aluisio AR, Perera SM, Yam D, et al. Vitamin A Supplementation Was Associated with Reduced Mortality in Patients with Ebola Virus Disease during the West African Outbreak. *J Nutr.* 2019; 149 (10): 1757–1765.
45. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. *World Health Organization* 2016.
46. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (10): CD008666. Published 2015 Oct 27.
47. Raghuvver TS, Zackula R. Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. *Neoreviews.* 2020; 21 (4): e249–e263.
48. Garofoli F, Barilla D, Angelini M, et al. Oral vitamin A supplementation for ROP prevention in VLBW preterm infants. *Ital J Pediatr.* 2020; 46 (1): 77.
49. Garg BD, Bansal A, Kabra NS. Role of vitamin A supplementation in prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight neonates: a systematic review of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (15): 2608–2615.
50. Meyer S, Gortner L; NeoVitaA Trial Investigators. Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2014; 105 (3): 182–188. DOI: 10.1159/000357212.
51. Kahbazi M, Sharafkhan M, Yousefichaijan P, et al. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complement Ther Med.* 2019; 42: 429–437.
52. Zhang GQ, Chen JL, Zhao Y. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31 (3): 373–379.
53. Wolf G. The regulation of the thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland by thyroid hormone and by 9-cis-retinoic acid. *Nutr Rev.* 2002; 60 (11): 374–377.
54. Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, et al. Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (4): 1040–1044.
55. Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Saboor-Yaraghi AA. The effect of vitamin A supplementation on thyroid function in premenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2012; 31 (4): 268–274.
56. Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56 (4): 271–281.
57. Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev.* 1997; 55 (4): 102–110.
58. Suharno D, West CE, Muhilal, Karyadi D, Hautvast JG. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet.* 1993; 342 (8883): 1325–1328.
59. Tryfonos C, Mantzorou M, Fotiou D, et al. Dietary Supplements on Controlling Multiple Sclerosis Symptoms and Relapses: Current Clinical Evidence and Future Perspectives. *Medicines (Basel).* 2019; 6 (3): 95. Published 2019 Sep 12.
60. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of retinoids pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111 (6): 761–772.
61. Sibulesky L, Hayes KC, Pronczuk A, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. Safety of <math>< 7500\text{ RE}</math> (<math>< 25000\text{ IU}</math>) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69 (4): 656–663.
62. Lv W, Zhang X, Xu L, Han W. Association between Dietary Vitamin A Intake and the Risk of Glioma: Evidence from a Meta-analysis. *Nutrients.* 2015; 7 (11): 8897–8904.
63. Zhang X, Dai B, Zhang B, Wang Z. Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012; 124 (2): 366–373.
64. Wu Y, Ye Y, Shi Y, et al. Association between vitamin A, retinal intake and blood retinal level and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015; 34 (4): 620–626.
65. Yu N, Su X, Wang Z, Dai B, Kang J. Association of Dietary Vitamin A and β -Carotene Intake with the Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Publications. *Nutrients.* 2015; 7 (11): 9309–9324.
66. Tang JE, Wang RJ, Zhong H, Yu B, Chen Y. Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 130.
67. Wang Q, He C. Dietary vitamin A intake and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020; 40 (4): BSR20193979.
68. Zhang T, Chen H, Qin S, et al. The association between dietary vitamin A intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of 11 studies. *Biosci Rep.* 2016; 36 (6): e00414.
69. Li K, Zhang B. The association of dietary β -carotene and vitamin A intake on the risk of esophageal cancer: a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; 112:10.17235/reed.2020.6699/2019.
70. Zhang YP, Chu RX, Liu H. Vitamin A intake and risk of melanoma: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e102527.
71. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 May 2; 334 (18): 1150–5.
72. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996; 334 (18): 1145–1149.
73. Cortés-Jofré M, Rueda JR, Asenjo-Lobos C, Madrid E, Bonfill Cosp X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 3 (3): CD002141. Published 2020 Mar 4.
74. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C (2013) *Meta-Regression Analyses, Meta-Analyses, and Trial Sequential Analyses of the Effects of Supplementation with Beta-Carotene, Vitamin A, and Vitamin E Singly or in Different Combinations on All-Cause Mortality: Do We Have Evidence for Lack of Harm?* *PLoS ONE* 8 (9): e74558.
75. Abdelmalek M, Spencer J. Retinoids and wound healing. *Dermatol Surg.* 2006; 32 (10): 1219–1230.
76. Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol.* 2007; 143 (5): 606–612.
77. Armstrong WB, Meyskens FL, Jr. Chemoprevention of head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 122: 728–735.
78. Tom WL, Peng DH, Allaei A, Hsu D, Hata TR. The effect of short-contact topical tretinoin therapy for foot ulcers in patients with diabetes. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (11): 1373–1377.
79. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, Molnar JA. Vitamin A and Wound Healing. *Nutr Clin Pract.* 2019; 34 (6): 839–849.
80. Polcz ME, Barbul A. The Role of Vitamin A in Wound Healing. *Nutr Clin Pract.* 2019; 34 (5): 695–700.
81. Г. де-Фер. Плавание Баренца (Diarium Nauticum). 1594–1597. Л., 1936.
82. Tan MG, Worley B, Kim WB, Ten Have M, Beecker J. Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21 (2): 163–172.
83. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med.* 2003; 348 (4): 287–294.
84. Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barlett-Connor E. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 (8): 1349–1358.
85. Feskanič D, Singh V, Willeit WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA.* 2002; 287 (1): 47–54.
86. Rohde CM, DeLuca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. *J Nutr.* 2003; 133 (3): 777–783.
87. Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res.* 2001; 16 (10): 1899–1905.
88. Wu AM, Huang CQ, Lin ZK, et al. The relationship between vitamin A and risk of fracture: meta-analysis of prospective studies. *J Bone Miner Res.* 2014; 29 (9): 2032–2039.

Для цитирования. Орлова С. В., Никитина Е. А., Карушина Л. И., Пигарёва Ю. А., Пронина О. Е. Витамин А: позиция диетолога. *Медицинский алфавит.* 2020; (21): 49–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-49-57>.

For citation: Orlova S. V., Nikitina E. A., Karushina L. I., Pigaryova Yu. A., Pronina O. E. Vitamin A dietologist's position. *Medical alphabet.* 2020; (21): 49–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-49-57>.