

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА А

В.И.Ноздрин, Ю.Т.Волков. АО "Ретиноиды"

Резюме.

Обзор литературы. Обобщены сведения по метаболизму биологически активных форм витамина А - ретинола, ретиналя, ретиноевой кислоты, их влиянию на клетки различного морфогенеза в А-гипо и А-гипервитаминозных моделях. Приведены сведения по действию витамина А на опухолевый рост, по зависимости доза/эффект. Обзор рассчитан на врачей, использующих в своей практике препараты витамина А.

Ключевые слова: витамин А, ретиноиды, ретинол, ретиноевая кислота.

Summary.

Review article. Contains information on metabolism of biologically active forms of vitamin A (such as retinol, retinal and retinoic acid) and their action on cells of different morphogenesis in A-hypo and A-hypervitaminosis models. The data are provided concerning influence of vitamin A on tumor growth and dose/response observations. The review is aimed to meet interests of physicians using vitamin A-containing drugs in their practice.

Key words: vitamin A, retinoids, retinol, retinoic acid.

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА А

Десятилетиями обоснованно считается: функции витамина А тесно связаны с их метаболизмом, что существенным образом стимулировало исследования в этом направлении. В результате установлено, что витамин А поступает в организм в виде бета-каротина, ретинола, его эфиров и используется в виде ретинола, ретиналя и ретиноевой кислоты.

Метаболизм витамина А рассматривается в трех аспектах: это метаболизм, связанный с поглощением, транспортировкой и переносом витамина А внутрь клеток. Это метаболизм витамина А, связанный с его инактивацией и удалением из организма. И это метаболизм, связанный с доведением структуры веществ до их активных форм. Первый метаболический путь протекает в основном в кишечнике, печени, плазме крови и на поверхности клеток-мишеней. Второй процесс идет в основном в печени и почках, в меньшей степени - в кишечнике. И третий, наименее изученный метаболический путь разветвляется в самих клетках-мишенях.

В структуре молекулы витамина А выделяют бета-ионное кольцо, изопреноидную боковую цепь и концевую группу. Бета-ионное кольцо представляет собой головную гидрофобную часть, ответственную за специфическое связывание с транспортным ретинолсвязывающим белком. Полярная концевая группа способна этерифицироваться (ретинопальмитат), превращаться в альдегидную (ретиноаль) и далее окисляться до карбоксильной группы (ретиноевая кислота). Химические превращения витамина А могут затрагивать также кольцо и боковую цепь, причем изменения исходной молекулы витамина А могут проявляться одновременно и без строгой последовательности. Это обуславливает появление множества природных метаболитов и затрудняет изучение путей превращения биологически активных форм витамина А.

В кишечнике ретинол может этерифицироваться до ретинопальмитата, а последний способен превращаться в ретинол. Этот же процесс способен протекать и в печени. Кроме того, в печени ретинол через стадию ретинолфосфата метаболизируется до маннозилретинолфосфата, а также, возможно, через стадию ретиноля - до полностью транс-ретиноевой кислоты. Полностью транс-ретиноевая кислота в печени может изомеризоваться в 13-цис-форму, а также метаболизироваться до ретиноил-глюкуронида, эпокси-, гидрокси- и кетокси-производных. В клетках-мишенях (прежде всего в эпителии тонкого кишечника и кожи) ретинол обратимо трансформируется в ретиноаль, а последний - необратимо в полностью транс-ретиноевую кислоту. Как и в печени, в этих клетках возможно превращение ретинола в ретинолфосфат и в дальнейшем - в маннозилретинолфосфат. В эпидермисе ретинол метаболизируется до 3-дегидроретиноила. В клетках-мишенях ретиноевая кислота изомеризуется до 13-цис-формы, а также может превращаться в эпокси-форму и ретиноил-глюкуронид. Широко известны превращения ретинола в сетчатой оболочке глаза обратимо в ретинопальмитат и ретиноаль, а также обратимые превращения ретиноля в 11-цис-ретиноаль, 11-цис-ретинол и в полностью транс-ретинол.

Для большинства метаболитов витамина А биологическая активность не выявлена. Вероятно, они представляют собой быстро элиминирующиеся продукты распада молекулы. Однако некоторые соединения, такие как ретиноил-бета-глюкуронид, могут сохранять от 30 до 100% биологической активности полностью транс-ретиноевой кислоты. Таким образом, ретинол, ретиноаль и ретиноевая кислота - не единственные возможные биологически активные формы витамина А. Это послужило основанием для проведения исследований по синтезу ретиноидов с измененным кольцом и боковой цепью по типу метаболитов.

Будучи введенным в физиологических дозах, в организме витамин А в свободном состоянии не встречается. После всасывания в кишечнике он поступает в печень. До 70-90% витамина А

запасается в гепатоцитах, звездчатых и купферовских клетках в комплексе с липопротеином. В кровь ретинол поступает в виде соединения с ретинолсвязывающим белком и преальбумином, что предохраняет витамин А от почечной фильтрации и защищает клетки от его повреждающего действия. Поступление ретинола в кровь зависит от скорости синтеза ретинолсвязывающего белка и контролируется гормонами коры надпочечников, эстрогенами и гормоном роста. Способность ретиноевой кислоты депонироваться в печени изучена более поверхностно. Известно, что эта биологически активная форма витамина А в печени соединяется с белком, связывающим ретиноевую кислоту, здесь не депонируется и в течение 24 часов после введения удаляется с желчью через кишечник и почки.

На втором месте после печени по содержанию витамина А стоят почки. Если в крови оказывается ретинол в комплексе с ретинолсвязывающим белком, но без преальбумина, то в таком виде он способен проходить почечный фильтр. В канальцах нефронов этот комплекс распадается, ретинол реабсорбируется, а связывающий его белок деградирует и выводится с остаточной мочой. Не исключено, что количество витамина А, которое обнаруживается в почках - это в основном профильтровавшийся и реабсорбирующийся ретинол.

Рецепторные белки клеточных поверхностей высвобождают витамин А и ретиноевую кислоту из комплексов с транспортным белком и переносят внутрь клетки. Клетки-мишени для активных форм витамина А содержат внутриклеточные связывающие белки. Определено содержание ретинолсвязывающего белка в тканях и органах человека. Наиболее высокое содержание его обнаружено в яичниках и семенниках, печени и тонком кишечнике, наиболее низкое - в мышцах, коже и молочной железе. Промежуточное положение занимали сердце, легкие, селезенка, почки, желудок, толстая кишка.

Белки, связывающие ретинол, обнаружены в опухолевых клетках. Однако их значение для чувствительности опухолей к витамину А остается не вполне ясным. Так, кератинизирующиеся опухоли оториноларингеальной области человека, как правило, содержат белок, связывающий ретиноевую кислоту. А опухоли яичника, эндометрия, легких и молочной железы могут содержать белков, связывающих ретиноевую кислоту, даже больше, чем исходные нормальные ткани. По данным литературы имеется прямая связь между чувствительностью опухоли к ретиноевой кислоте и содержанием в ее клетках связывающих ретиноевую кислоту белков. Таким образом, белки, связывающие витамин А, регулируют его поступление в клетки.

Способность витамина А оказывать влияние на экспрессию генов и за счет этого модифицировать направление дифференцировки клеток показано в ряде работ, выполненных *in vitro* на популяции клеток промиелоцитарного лейкоза HL-60. А это может означать, что витамин А имеет отношение к экспрессии информации о злокачественном росте. Так,

ретиноевая кислота в физиологических и умеренно повышенных дозах стимулирует созревание злокачественных промиелоцитов в зрелые гранулоциты. Созревающие под действием ретиноевой кислоты лейкозные клетки были способны отвечать на действие простагландинов и фактора, дифференцирующего Т-лимфоциты. Эти данные были подтверждены и на других моделях.

Исследования последних лет доказали, что активность ретиноидов на клеточном уровне модулируется двумя типами ядерных рецепторов, относящихся к семейству стероидных/тиреоидных рецепторов, которые способны связываться с ретиноевой кислотой с высокой аффинностью и прямо менять экспрессию генов. Эти рецепторы выступают в роли ретиноид-зависимых транскрипционных активаторов, связываясь в виде гетеродимеров со специфическими нуклеотидными последовательностями (сайтами) в так называемых "отвечающих элементах" генов-мишеней. "Отвечающие элементы" ретиноевой кислоты были выявлены для гормона роста и ФЭП-карбоксикиназы крыс, компонента H комплемента и ламинина В1 мышей, человеческого и мышиноного бета-рецептора ретиноевой кислоты, остеокальцина человека и гена алкогольдегидрогеназы.

Многообразие эффектов ретиноидов следовательно, может быть интерпретировано сегодня с учетом следующих характеристик: структура и распределение ядерных рецепторов, ключевые последовательности оснований, реагирующих с рецепторами, клеточный тип и ядерные кофакторы, взаимодействующие с рецепторами. Аномалии генов ядерных рецепторов для ретиноидов могут быть связаны в частности, с развитием острых промиелоцитарных лейкозов.

Результаты ряда работ также можно расценивать, как указание на возможность возвращения к норме некоторых параметров дифференцировки малигнизированных популяций под действием биологически активных форм витамина А. Это относится к увеличению адгезивных свойств линий спонтанно трансформировавшихся фибробластов и усилению фагоцитоза клетками миелолейкоза L-1210. Ряд авторов считают, что результат воздействия ретиноидов на популяцию трансформировавшихся мезенхимальных клеток специфичен для разных клеточных штаммов и клонов и может коррелировать с наличием клеточных ретинолсвязывающих белков. Витамин А может быть, кроме того, одним из естественных факторов, которые защищают геном и препятствуют изменению фенотипа. Такому предположению не противоречат сведения, что действие витамина А и его производных на клетки может быть опосредовано ростстимулирующими факторами культуральной среды, так как биологически активные формы витамина А являются веществами, потенцирующими действие ростстимулирующих факторов.

Под действием ретиноидов увеличивается содержание в клетках специфических информационных РНК. Этот эффект описан в отношении клеток яичника, матки, слюнных и молочных желез, фибробластов.

Амфифильность молекул витамина А и ретиноидов способствует тому, что эти соединения проявляют сродство к клеточным мембранам как нормальных, так и опухолевых клеток. В 60-70 годах, когда разворачивались исследования биологических мембран, было обнаружено, что *in vitro* высокие дозы витамина А способны повреждать и вызывать слияние мембран лизосом, митохондрий и цитоплазматической сети. Сходные эффекты были обнаружены и *in vivo*. Тогда были определены понятия о детергентном и лизосомолабилизирующем действии витамина А. В дальнейшем удалось показать, что мембраноповреждающим действием обладает как ретинол, его эфиры, так и ретиноевая кислота и некоторые ретиноиды, если они появляются в крови в несвязанном с белком-переносчиком состоянии.

В экспериментах с радиоактивно меченым ретинолом было показано, что до 70% его активности обнаруживается в цитоплазме (против 30% для ядерной фракции). Дальнейшие исследования по механизму цитоплазматического действия физиологических концентраций витамина А *in vitro* продемонстрировали, что под действием витамина А и ретиноевой кислоты в клетках эпидермиса и трансформированных фибробластов изменяется синтез маннозосодержащих гликопротеинов мембран и цитолеммы, с которыми связаны многочисленные функции клеток. Энклеированные фибробласты под действием ретиноидов увеличивают выделение на свою поверхность фибронектин-гликопротеина, с помощью которого клетки соединяются между собой. В дальнейшем было показано, что ретиноевая кислота и витамин А, соединяясь с маннозой, образуют манноретинилфосфат и маннозилретиноилфосфат. Эти соединения являются частью ферментного комплекса - гликозилтрансферазы, с которым связан транспорт маннозы к акцепторам белка и гликозилирование маннозосодержащих пептидов. Это приводит к синтезу специфических гликопротеидов, способных модифицировать направление клеточной дифференцировки и функцию уже дифференцированных клеток (гликопротеинов, содержащих фукозу, галактозу и сиаловую кислоту, а также гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты). Таким образом, витамин А обладает функциями кофермента.

Имеются данные о влиянии активных форм витамина А и их производных на липидный обмен. Установлено, что под действием этих соединений угнетается функция сальных желез кожи, уменьшается содержание холестерина в крови и увеличивается его выделение с желчью, снижается перекисное окисление липидов в эритроцитах, печени, почках и тканях мозга. В то же время, обращают на себя внимание сообщения, что в процессе лечения псориаза и ряда других

дискератозов синтетическими ретиноидами в сыворотке крови пациентов уровень холестерина повышается.

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА А НА КЛЕТКИ И ТКАНИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ

При гиповитаминозе А изменяются пролиферация, дифференцировка и продолжительность жизненных циклов клеток. Эпидермис реагирует на недостаток витамина А истончением ростковой зоны, полиморфизмом ядер, утолщением рогового слоя. Для многослойного плоского неороговевающего и мягкокератинизирующегося видов эпителия при дефиците витамина А характерны кератинизация и гиперкератоз, что отмечено для эпителия полости рта, гортани, пищевода, влагалища. На примере кожи, роговицы, трахеи, печени, яйцевода показано, что недостаточное поступление в организм хозяина витамина А сопровождается торможением пролиферативной активности эпителиоцитов. На ранних стадиях гиповитаминоза А в эпителии тонкого кишечника наблюдается увеличение продолжительности S- и укорочение G2-периодов, задерживается дифференцировка клеток в зрелые бокаловидные и падает их функциональная активность. В опытах на эксплантатах тонкого кишечника удалось установить, что добавление к культуральной жидкости витамина А восстанавливает функциональную активность бокаловидных клеток за счет пополнения численности их популяции из клеток-предшественниц. Сходные данные получены и для секреторных клеток эпителия трахеи, слюнных, слезных желез и желез мочеполовой системы. По мере нарастания гиповитаминоза А на фоне общего снижения пролиферативной активности в некоторых видах эпителия развиваются очаги его базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии. Максимальной чувствительностью к изменению содержания в пище витамина А обладают быстро пролиферирующие ткани, такие, например, как эпителий крипт кишечника.

Умеренно повышенные дозы витамина А стимулируют пролиферацию кератиноцитов как в моделях *in vitro* (культура эпителия кожи и эпидермальные эксплантаты), так и *in vivo* у экспериментальных животных и человека. При этом подъем митотической активности клеток происходит параллельно с повышением способности популяции синтезировать ДНК. Отмеченный эффект не связан с усилением репарации ДНК, и определяется дозозависимым ростом численности клеток, начинающих репликацию ДНК. Подобная закономерность относится к большинству эпителиев кожного типа. При нарастании суммарной дозы вводимого витамина А изменения могут этим не ограничиваться, а приводить к появлению участков метаплазированного эпителия. Наблюдаемая в этих условиях слизистая метаплазия - не единственно возможная форма изменений. Так, в составе эпидермиса эмбрионов и взрослых

животных для кур, мышей и хомяков описано появление субпопуляций клеток, напоминающих бокаловидные, кубические, каемчатые и цилиарные. Результаты экспериментальных работ позволяют предположить, что в основе описанных выше явлений лежит изменение дифференцировки кератиноцитов. Выявляемые среди кератиноцитов при гиповитаминозе А клетки, обладающие признаками бокаловидных, недолговечны и перестают обнаруживаться вскоре после прекращения действия витамина А. В "аномальном" эпителии сохраняются признаки обычного для эпидермиса типа дифференцировки: продолжают образовываться пикнотизированные клетки, теряемые им в поверхностных слоях. В соответствии с этим действие витамина А на дифференцировку эпителиальных клеток, очевидно, выражается не в изменении обычного для них направления специализации, а лишь в усилении синтеза определенных классов гликопротеинов в ограниченной субпопуляции кератиноцитов.

Таким образом, при гиповитаминозе А снижается пролиферативная активность, задерживается дифференцировка и биосинтетическая функция эпителиоцитов. При длительном недостатке витамина А в клеточной популяции развиваются явления гиперплазии и метаплазии. Различные виды эпителия отличаются индивидуальной реактивностью на гиповитаминоз А. Местное и общее применение повышенных доз витамина А и его синтетических аналогов изменяет состояние популяции кератиноцитов. Гипервитаминоз А приводит к разрастанию волосяных влагалищ, гиперплазии, а в дальнейшем - к истончению эпидермиса за счет потери поверхностных клеток. В дифференцировавшихся и утративших способность к пролиферации клетках активизируется синтез мукоидных веществ.

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА А НА КЛЕТКИ И ТКАНИ МЕЗЕНХИМНОЙ ПРИРОДЫ

Вопрос о реактивности популяций клеток мезенхимной природы на действие витамина А и ретиноидов продолжает оставаться недостаточно ясным. Так, в гомогенатах дермы крыс и куриных эмбрионов обнаружить клеточные белки, связывающие ретиноевую кислоту, не удалось, тогда как они были выявлены в культуре фибробластов. Помимо фибробластов, выраженной чувствительностью к поступлению в организм повышенных доз витамина А и ретиноидов обладают макрофаги, общее содержание и локальное тканевое распределение которых в этих условиях может существенно меняться. Так, длительное введение повышенных доз полностью-транс-метилретиноата (накожно и внутрибрюшинно) и 13-цис-ретиноевой кислоты (перорально) приводит к увеличению содержания и фагоцитарной активности макрофагов, наиболее отчетливо выраженному в легких, брюшине, мезентериальном лимфоузле, печени и селезенке. Совместное нанесение на кожу раствора канцерогена (бензпирен) и

метилретиноата либо 13-цис-метил-7,8-дигидроретиноата показало, что оба ретиноида способны восстанавливать до исходного уровня сниженное бензпиреном содержание макрофагов в печени и частично компенсировать снижение функциональной активности этих клеток. Витамин А и ретиноиды в умеренно повышенных дозах активируют хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов, а также выброс ими лизосомных ферментов. Небольшие дозы ретиноидов играют роль фактора, поддерживающего продукцию Т-лимфоцитов в физиологических условиях; при повышении поступления этих веществ в организм - способны стимулировать киллерную активность и пролиферацию Т-лимфоцитов, изменяя субпопуляционные соотношения этих клеток в сторону преобладания Т-хелперов. Введение витамина А и ретиноидов *in vivo* в повышенных дозах также стимулирует реакции гуморального иммунитета.

При недостатке витамина А в организме животных наблюдается избыточный рост соединительной ткани, ускорение и перестройка osteo- и хондрогенных процессов, перераспределение остеобластов, приводящее к истончению костных балок. В противоположность дефициту гипервитаминоз А сопровождается торможением osteo- и хондрогенных процессов, разрушением кости и хряща, остеопорозом и множественной кальцинацией органов. В умеренно повышенных дозах витамин А усиливает рост скелета эмбриона за счет регуляции пролиферации и дифференцировки популяций костных клеток. Более того, в последнее время была показана способность эмбриональных тканей к гомеотипической трансформации при местном нанесении ретиноидов на регенерирующие после ампутации органы закладки конечностей земноводных. Выявлено, что витамин А в форме пальмитата может проявлять свойства морфогена: вызывать развитие полноценной конечности на месте ампутированного хвоста, а ретиноевая кислота в этой же системе способна индуцировать проксимодистальную и антеропостериальную дубликацию формирующихся частей опорно-двигательного аппарата.

Чрезмерно большие дозы ретиноидов, в особенности ретиноевой кислоты, вызывают у потомства множественные уродства; с дозой эффект увеличивается. Механизм возникновения этих повреждений остается неясным. Другое проявление гипервитаминоза А в мезенхимных клеточных популяциях - общее торможение синтеза структурных белков и усиление образования гликопротеиновых продуктов, что описано для костной, хрящевой ткани, асептических гранул животных, культур эмбриональных мезенхимных клеток и нормальных фибробластов линий 3Т3, 3Т6 и МВ4-7. В культуре фибробластов кожи человека ретиноевая кислота способна снижать интенсивность синтеза коллагеназы и желатиназы и уменьшать адгезивные свойства фибробластов *in vivo*.

Ограниченность информации пока не позволяет в полной мере раскрыть все аспекты влияния витамина А на эпителиально-соединительнотканый комплекс, хотя, как известно, соединительная ткань в немалой степени определяет функциональное состояние эпителия. Демонстративными в этом отношении являются работы, в которых показано, что под действием ретиноидов могут усиливаться взаимодействия клеток эпидермиса и фибробластов дермы. Фибробласты, обработанные ретиноевой кислотой, в 5-7 раз увеличивали количество рецепторов для эпидермального фактора роста; эффект был менее выражен у 13-цис-ретиноевой кислоты, ретинола и ретинилацетата. В исследованиях сотрудников АО "Ретиноиды" установлено, что Т-лимфоциты от мышей, получавших 13-цис-ретиноевую кислоту, приобретают повышенную способность к направленной миграции (хоумингу) в эпидермис сингенных реципиентов за счет изменения экспрессии ключевых молекул межклеточного взаимодействия LFA-1 (из семейства интегринов) и соответствующих им специфических лигандов ICAM-1. При этом попадающие в эпидермис лимфоциты сохраняют способность к адоптивному переносу стимулирующего влияния на пролиферацию кератиноцитов. Способность витамина А и других ретиноидов оказывать регулирующее влияние на пролиферацию и функцию эпителия и клеток соединительной ткани кожи положены в основу экспериментальных исследований и клинического применения этих веществ для лечения трофических язв и гнойных хирургических ран. Ряд препаратов подобной направленности, успешно применяется в медицинской практике.

Место отдельных сторон механизма действия витамина А становится более понятным из исследований, проведенных на животных-гнотобионтах. Так, у гиповитаминозных А крыс, содержащихся в безмикробных условиях, сильнее была выражена гипоплазия лимфоидной ткани, однако это не снижало и даже повышало выживаемость животных. Последующие исследования показали, что животные-гнотобионты могут длительно выживать, даже если их диета не содержала и следов витамина А. Начиная с 12-й недели опыта, резко задерживался рост животных, но небольшая добавка к пище витамина А его восстанавливала. Потомство от этих животных, также содержащихся в безмикробных условиях и без витамина А, было длительное время вполне жизнеспособным, но имело выраженные отклонения в росте и развитии. Следовательно, витамин А, как фактор роста, необходим организму в небольших количествах. Гораздо более высокие концентрации его требуются для обеспечения нормального развития лимфоидного аппарата.

Ретинол понижает свертываемость крови, влияет на выработку фибронектина (способного связывать гепарин и гепарин-сульфат). Не исключено, что действие витамина А на систему свертывания крови опосредовано макрофагами, активность которых при введении витамина А и

ретиноидов повышается, приводя в свою очередь, к ускорению удаления избытка тромбина из кровотока.

Таким образом, как избыток, так и недостаток витамина А нарушают остео- и хондрогенез. Высокие дозы ретиноидов тормозят в популяции фибробластов синтез компонентов межклеточного вещества и активируют в них образование ряда классов гликопротеинов. Введение в организм ретиноидов приводит к активации иммунной системы и стимуляции функции ассоциированной с кожей лимфоидной ткани. Витамин А имеет отношение к регуляции размножения и функции других клеточных популяций.

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА А НА РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ

Значительное количество исследований посвящено влиянию витамина А на развитие химически индуцированных опухолей. У хомяков, содержащихся на диете, лишенной витамина А, на 30% возрастает частота малигнизации эпителия слизистой оболочки защечных мешков под действием диметилбензантрацена, причем если у контрольных животных обнаруживаемые гистологические изменения преимущественно выражались в появлении гиперплазий и папиллом, то в группе витамин А-дефицитных животных преобладали инвазивные плоскоклеточные раки. Сходные результаты приводятся и в других работах. Сокращение в условиях гиповитаминоза А латентного периода, повышение частоты возникновения и степени злокачественности раковых опухолей отмечены для клеточных популяций многих видов эпителия.

Введение в организм повышенных доз витамина А и ретиноидов значительно снижает канцерогенный эффект полициклических ароматических углеводородов в отношении эпителиальных тканей. Такой вывод был сделан при изучении развития предопухолевых изменений и опухолей кожи, слизистых оболочек пищевода, кардиальной части желудка, тонкого кишечника, влагалища, шейки матки, молочной железы, трахеи и бронхов.

Во всех этих случаях воздействие витамином А и ретиноидами сопровождалось более редким появлением новообразований, увеличением продолжительности латентного периода, учащением спонтанной регрессии и понижением степени злокачественности опухолей. Наиболее выраженный эффект наблюдался в отношении доброкачественных опухолей. Он снижался с увеличением дозы канцерогена и был явно выше в случае применения высокоактивных ретиноидов. Парентеральное введение и прием внутрь витамина А в отдельных исследованиях оказывали лучший профилактический эффект, чем его местное применение. Позднее на моделях онкогенеза, где в качестве канцерогенов использовались нитрозосоединения и афлатоксины,

было подтверждено, что биологически активные формы витамина А обладают в большей степени профилактическим, нежели лечебным эффектом в отношении развития эпителиальных опухолей различной органной локализации. Ретиноиды могут предотвращать изменения, вызванные в цервикальных тканях вирусом папилломы человека. Обнаружена также способность ретиноевой кислоты и ретинола ингибировать рост инфицированных этим вирусом кератиноцитов кожи человека *in vitro*. Возможно, повышенная чувствительность инфицированных вирусом клеток к действию ретиноидов модулируется через экспрессию продуктов вирусного генома, которые необходимы для поддержания постоянного роста клеток. Витамин А и ретиноиды также способны тормозить развитие перевивных и стабильных линий эпителиальных опухолей.

В качестве объяснения возможных путей влияния соединений этой группы на рост эпителиальных опухолей предлагаются прямой цитостатический эффект, ингибирование клеточной пролиферации, индукция дифференцировки, усиление адгезивности клеток, модификация антигенных свойств опухоли. Однако, при всем многообразии обнаруженных фактов, детальный механизм канцеропротекторного и терапевтического противоопухолевого действия ретиноидов остается неясным.

Данные о влиянии биологически активных форм витамина А и ретиноидов на развитие опухолей соединительнотканной и нейрогенной природы оказались противоречивыми. В ряде работ доказана способность ретиноидов тормозить рост перевивных хондросарком и саркомы 45, фибросарком, индуцированных вирусом Молони и полициклическими ароматическими углеводородами; ретинол и ретиноевая кислота тормозят пролиферацию культур нейробластом, глиом и ретинобластом. Аномалии генов ядерных рецепторов для ретиноидов могут быть связаны с развитием острых промиелоцитарных лейкозов у человека. Важность ретиноидов как химиопрофилактических противораковых и индуцирующих дифференцировку агентов тем более очевидна в связи с открытием того факта, что транслокация генов (описываемая как t(15;17) (q21- q11-22)), специфически ассоциированная с острым промиелоцитарным лейкозом, одновременно вызывает транслокацию ядерного рецептора ретиноевой кислоты альфа-типа и его слияние с геном *myl* с неизвестной пока функцией.

Следует подчеркнуть, однако, что анализ митотической активности для некоторых перевивных и индуцированных вирусом сарком и лимфосарком позволил зафиксировать увеличение пролиферации их клеток при местном и системном воздействии высоких доз витамина А и ретиноидов, что заставляет исследователей с осторожностью высказываться о перспективах применения соединений этой группы в клинической практике в отношении опухолей соединительнотканного генеза.

ЗАВИСИМОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА А ОТ ДОЗЫ

Действие витамина А на большинство органов и тканей является дозозависимым. В физиологических дозах витамин А в крови находится в комплексе с транспортными белками, в клетках он участвует в окислительно-восстановительных реакциях, образовании зрительных пигментов, образует ретинилфосфат для взаимодействия с гликозилтрансферазами. Его участие в синтезе гликопротеинов приводит к обновлению углеводсодержащих компонентов клеточной поверхности, синтезу гормонов и секретов, межклеточного вещества, фибронектина. Витамин А участвует в контроле пролиферации и дифференцировки эпителиальных тканей, необходим для развития и поддержания функциональной активности органов системы крови и иммунитета. Он занимает важное место в поддержании зрительной рецепции, поддержании прозрачности роговицы, нормальных эпителио-соединительнотканых взаимоотношений, в поддержании функциональной полноценности многих органов и систем.

В условиях гиповитаминоза А замедляется синтез гликопротеинов, изменяется выработка гормонов, секретов, нарушается рецепторный состав клеточных поверхностей. В клетках задерживается синтез РНК, уменьшается количество зрительных пигментов, дегранулирует цитоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, исчезают секреторные гранулы, разрыхляется гликокаликс, нарушается структура межклеточного вещества. В кератинизирующихся эпителиях усиливаются процессы ороговения. При недостатке витамина А задерживается пролиферация эпителиальных и мезенхимных клеточных популяций вследствие нехватки ростовых факторов и медиаторов. Снижаются адгезивные свойства клеток, естественные клеточные потери популяции. Развиваются функциональная неполноценность железистых эпителиев с их метаплазией в эпителий кожного типа, недостаточность зрения. Страдают скелетные ткани, иммунитет.

В фармакологических дозах биологически активные формы витамина А в крови могут появляться в несвязанном со специфическими транспортными белками состоянии. Повышенные дозы витамина А приводят к образованию избытка ретинилфосфата, расширению спектра белковых акцепторов для гликозилтрансфераз, ускорению гликозилирования, появлению витамина А в липидном слое биомембран, изменению генной экспрессии. На субклеточном уровне это сопровождается гипертрофией цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, обогащением гликокаликса олигосахаридными цепями, изменением биологических свойств мембран, структуры межклеточных контактов. В фармакологических дозах витамин А стимулирует секрецию гликопротеинов, ослабляет межклеточные взаимодействия.

Эпителиальные клетки чаще дифференцируются по мукоидному типу, а мукоциты интенсивнее секретируют слизь. Усиливается разобщенность клеток, возрастают клеточные потери, активируются пролиферация и регенерация эпителиальных тканей. В крови возрастает содержание аутоантигенов, усиливается фагоцитоз, межклеточные кооперации, пролиферация и функциональная активность лимфоцитов и полиморфонуклеаров.

В токсических дозах биологически активные формы витамина А появляются в большом количестве в несвязанном с транспортным белком состоянии. Нарушаются окислительно-восстановительные реакции, образуются избыточные количества ретинилфосфата, ускоряются процессы гликозилирования, изменяется состав секретов, в липидном слое мембран появляются А-витаминные "участки" и "поля", изменяются физико-химические свойства мембран. В клетках гипертрофируется пластинчатый комплекс, разрушаются мембраны митохондрий, цитоплазматического ретикулума, нарушается структура гликокаликса и межклеточных контактов. Клетки разобщаются, нарушается состав межклеточного вещества, усиливается фагоцитоз. На уровне клеточных популяций развивается "слизистая метаплазия" ороговевающих эпителиев, гиперфункция мукоцитов, возрастают клеточные потери. Это приводит к нарушению зрения, генерализованному аутоиммунному воспалению, дегенеративным изменениям многих органов и систем.

Таким образом, действие биологически активных форм витамина А является дозозависимым, распространяется на многие органы и проявляется на молекулярном, субклеточном, клеточном, популяционно-клеточном и органном уровнях.

ВИТАМИН А КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ МОРФОГЕНЕЗА

Под морфогенезом понимают закономерности возникновения (эмбриогенез), развития, строения и функции клеток (цитогенез), тканей (гистогенез) и органов (органогенез). В основе морфогенеза лежит последовательная экспрессия и репрессия генов под действием регулирующих факторов морфогенеза - это, как правило, вещества, которые подобно гормонам через клеточные и цитоплазматические рецепторы действуют на геном клеток. Факторы морфогенеза модифицируют процессы размножения, дифференцировки и функции клеток (например, фактор роста нервной ткани, эпидермальный фактор роста и др.). Витамин А в определенных границах может быть рассмотрен, как фактор морфогенеза, поскольку он отвечает основным его характеристикам. В предыдущем разделе были приведены данные, что биологически активные формы витамина А, как и гормоноподобные факторы, образуются в организме из предшественников, поступают в клетки при помощи специфических рецепторов и

регулируют экспрессию генов и цитоплазматические процессы. Витамин А необходим для нормального эмбриогенеза. При недостатке и передозировке витамина А плод рождается с множеством уродств и недоразвитий. У сформировавшихся организмов витамин А контролирует процессы пролиферации, дифференцировки и функции ряда эпителиально- и мезенхимно-клеточных популяций, сказываясь в конечном счете на морфогенезе ряда клеток, тканей и органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В организме витамин А используется в виде ретинола, ретиналя и ретиноевой кислоты. Ретиналь обеспечивает процессы свето- и цветовосприятия. Ретинол и ретиноевая кислота участвуют в синтезе витамин А-зависимых гликопротеинов. Катаболизм витамина А идет по пути изменения его концевой группы, укорочения боковой цепи и окисления бета-ионного кольца. Витамин А депонируется в печени, находится в крови в комплексе с транспортными белками, опознается клетками-мишенями посредством рецепторов и связывается с внутриклеточными белками. Витамин А способен оказывать регулирующее влияние на процессы пролиферации, дифференцировки и функции популяций клеток-мишеней. Он затрагивает нуклеиновый, гликопротеиновый и липидный обмены. Его действие в клетке связано с геномом, гликозилтрансферазами и отображается на нуклеиновых кислотах. Витамин А оказывает выраженное влияние на синтез углеводных комплексов, часть из которых способна определять свойства клеточной поверхности и поведение клетки, в целом.

Витамин А оказывает дозозависимое влияние на пролиферацию быстро обновляющихся эпителиальных тканей, активирует в клетках синтез гликопротеинов, стимулирует их дифференцировку по мукоидному типу. Влияние этих веществ на клетки мезенхимной природы отличается индивидуальными особенностями. Так, показано, что на фибробласты, макрофаги, лимфоциты, эритроциты и гранулоциты оно различно. Все это позволяет рассматривать витамин А в качестве одного из факторов морфогенеза.

Биологически активные формы витамина А обладают дозозависимой способностью тормозить химический канцерогенез и сдерживать опухолевый рост, что в основном относится к опухолям эпителиальной природы. Соединения этой группы действуют активизирующе на противоопухолевый иммунитет, повышают эффективность работы систем, обезвреживающих канцерогены, индуцируют дифференцировку опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

Библиография к статье содержится в обзорах:

Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. Популяционно-клеточные аспекты механизма действия витамина А. //Успехи соврем. биологии, 1983, N.3, С.368-372.

Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И., Никифоров С.А., Волков Ю.Т. Функции витамина А. //Успехи соврем.биологии,1986, N.2, С.215-227.

Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Волков Ю.Т., Никифоров С.А. Витамин А - регулирующий фактор процессов гистогенеза. //Успехи соврем.биологии, Москва, 1990, 110, 3(6), 410-418.

Основные научные публикации на русском языке по биологическому действию и клиническому применению ретинола пальмитата. //В сб.:"Ретиноиды" , Изд. АО "Ретиноиды", Москва, 1993, стр. 34-36.

Научные публикации сотрудников АО "Ретиноиды" за 1992-1993 г. //В сб.: "Ретиноиды" , Изд. АО "Ретиноиды", Москва, 1994.