

Генетические предпосылки снижения концентрации ретинола в сыворотке крови

Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск

Резюме. В данной статье рассматривается метаболизм витамина А, значимые гены, играющие важную роль в метаболизме витамина А и однонуклеотидные замены в них, ассоциированные с пониженной концентрацией витамина А в крови и различными заболеваниями. Также рассмотрены современные рекомендации по питанию и медикаментозному лечению гиповитаминоза А.

Ключевые слова: витамин А; ретинол; ретиноевая кислота; BCMO1; RBP4; LRAT; RXRA; STRA6

Для цитирования:

Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические предпосылки снижения концентрации ретинола в сыворотке крови // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 1. – С. 12–16. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10036

Genetic prerequisites for reducing serum retinol concentration

Zelenskaya EM, Lifshits GI

Institute of chemical biology and fundamental medicine, Siberian branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS), Novosibirsk

Abstract. This article discusses the metabolism of vitamin A, significant genes that play an important role in the metabolism of vitamin A and single-nucleotide substitutions in them, associated with a low concentration of vitamin A in the blood and various diseases. Also reviewed the current recommendations on nutrition and drug treatment of hypovitaminosis.

Keywords: vitamin A; retinol; retinoic acid; BCMO1; RBP4; LRAT; RXRA; STRA6

For citations:

Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic prerequisites for reducing serum retinol concentration. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:12–16. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10036

Введение

По данным литературы, снижение концентрации витамина А в крови ассоциировано с различными заболеваниями, такими как колоректальный рак [1], ксерофтальмия [2], эктопия шейки матки, нарушения менструального цикла, болезнь Крона [3], но также встречается и у здоровых добровольцев [4]. Согласно исследованиям, низкие концентрации витамина А приводят к увеличению детской смертности в странах с низким экономическим развитием [2, 5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, при недостаточном питании дефицит витамина А является наиболее распространённым нарушением питания в мире. Дефицит витамина А представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую особенно детей и женщин во время беременности, в развивающихся странах за счёт учащения инфекционных заболеваний при дефиците витамина А. Исследования показывают, что витамин А также является важным фактором, играющим непосредственную роль в сложном процессе дифференцировки и созревания лёгочной ткани [6]. Была

выдвинута гипотеза о том, что более высокие уровни витамина А снижают риск заболевания трансплантат против хозяина за счёт снижения проницаемости желудочно-кишечного тракта, уменьшения повреждения слизистой оболочки и уменьшения притока лимфоцитов в кишечник. Это было косвенно подтверждено в исследовании *Louder DT, et al.* [7]. Кроме того, концентрации ретинола в сыворотке снижаются во время инфекции и воспаления [8]. По оценкам ВОЗ, в 2009 г. 5,2 млн детей дошкольного возраста и 9,8 млн беременных женщин страдали от ночной слепоты, что соответствует 0,9 и 7,8 % распространённости дефицита витамина А, соответственно [9]. Также было подсчитано, что на основании принятого в настоящее время ограничения на низкие концентрации ретинола в сыворотке (<0,7 мкмоль/л), дефицитом страдают 190 млн дошкольников и 19,1 млн беременных женщин во всём мире. Эти оценки соответствуют 33,3 % детей дошкольного возраста и 15,3 % беременных женщин в группах риска по дефициту витамина А. Африка и Юго-Восточная Азия в наибольшей степени страдают от дефицита витамина А для этих групп населения [9].

Основная часть

Метаболизм витамина А

Под названием витамин А объединяют несколько жирорастворимых веществ, наиболее важными из которых являются ретинол, ретиналь и ретиноевая кислота. В продуктах питания витамин А присутствует как в виде эфиров ретинола, так и в виде провитаминов — каротиноидов. Наиболее важным провитамином является бета-каротин, так как из него образуется две молекулы ретинола, тогда как из других каротиноидов — только одна. Эфиры ретинола расщепляются в тонкой кишке с высвобождением ретинола. Каротины всасываются из кишечника хуже, чем ретинол: усваивается не более 1/6 общего количества бета-каротина из пищи [12]. Всасывание бета-каротина и каротиноидов происходит, главным образом, в верхней трети кишечника путём пассивной абсорбции с участием переносчиков — при физиологических концентрациях витамина, или пассивной диффузии — при более высоких концентрациях [10]. В результате действия фермента 15,15'-оксигеназы на β-каротин в слизистой оболочке кишечника образуются две молекулы ретиналя. Незначительная часть его окисляется до ретиноевой кислоты, а основная часть восстанавливается до ретинола.

Далее ретинол транспортируется в печень в виде хиломикронов, связываясь с транстиретином и ретинол-связывающим белком (RBP). Большая часть хиломикронов гидролизуется липопротеинлипазой во внепечёночных тканях [11].

Общие запасы витамина А в организме регулируют гомеостаз витамина А. Уровень витамина А также косвенно регулирует биоконверсию каротиноидов провитамина А в ретинол [12].

Метаболические функции витамина А осуществляются в сетчатке ретинолом и ретиналем, а в остальных органах — ретиноевой кислотой. Метаболическими функциями ретиналя являются обеспечение темновой адаптации. В этой реакции имеется постоянная потеря ретиналя, которая должна восполняться из запасов ретинола, поэтому при гиповитаминозе А наблюдается деструкция палочек, развивается нарушение сумеречного и ночного зрения [12].

Ретиноевая кислота является гормоноподобным соединением, которое регулирует экспрессию генов путём активации ядерных рецепторов, называемых рецепторами ретиноевой кислоты (RAR), которые являются лиганд-контролируемыми факторами транскрипции. Они функционируют как гетеродимеры с рецептором ретиноида X (RXR). Гетеродимеры RAR-RXR связываются с регуляторными областями генов-мишеней и активируют экспрессию генов при связывании ретиноевой кислоты с рецептором [13]. Ретиноевая кислота регулирует экспрессию генов некоторых рецепторов факторов роста, в том числе рецептора б, стимулированного ретиноевой кислотой

(STRA6). STRA6 является высокоаффинным мембранным рецептором для RBP и обеспечивает перенос витамина А из крови в клетки [15]. Ретиноевая кислота индуцирует экспрессию транскрипционного фактора кишечника ISX [15]. Затем ISX подавляет экспрессию каротиноид-15,15'-оксигеназы, кодируемой геном BCMO1.

Ретиноевая кислота предупреждает метаплазию железистого эпителия в плоский ороговевающий. При дефиците витамина А происходит кератинизация железистого эпителия различных органов, что нарушает их функцию и способствует возникновению кератом, ухудшают течение псориаза, ихтиоза.

Генетические особенности, влияющие на концентрацию витамина D в сыворотке крови у европеоидного населения, и их ассоциация с различными заболеваниями

BCMO1

BCMO1 — ген, кодирующий каротиноид-15,15'-оксигеназу, вероятно, единственный фермент, ответственный за превращение провитамина А в ретинол у млекопитающих. Наличие двух однонуклеотидных полиморфизмов (R267S: rs12934922; A379V: rs7501331) с частотами вариантов аллелей 42 и 24 %, соответственно, показало снижение каталитической активности BCMO1 на 57 % ($p < 0,001$) [16].

Наличие трёх минорных аллелей (rs6420424, rs11645428, и rs6564851) снижали каталитическую активность BCMO1 у женщин-добровольцев на 59, 51 и 48 %, соответственно. Кроме того, были обнаружены большие межэтнические различия в частоте этих аллелей, с частотами, варьирующимися от 43 до 84 % (rs6420424), от 52 до 100 % (rs11645428) и от 19 до 67 % (rs6564851). Таким образом, ряд SNP может повлиять на эффективность использования каротиноидов провитамина А на растительной основе для повышения статуса витамина А в группах риска, и этот эффект может варьироваться в зависимости от этнического происхождения [17].

RBP4, TTR

RBP4 — ген, кодирующий ретинол-связывающий белок. TTR — ген, кодирующий транстиренин — белок, обеспечивающий транспорт тироксина и ретинола.

На выборке из 5 006 пациентов кавказоидной расы было показано, что два однонуклеотидных полиморфизма rs1667255 рядом с геном TTR и rs10882272 в гене RBP4, связаны с уровнем циркулирующего ретинола в крови. Отмечено, что у мужчин оба минорных аллеля (C/C rs1667255 и C/C rs10882272) повышают уровень ретинола и бета-каротина в крови на 12,7–15,1 % [18].

LRAT

Ген LRAT кодирует лецитинретинолацилтрансферазу, которая является микросомальным ферментом,

Таблица 1

Нормы суточного потребления витамина А для разных групп населения

Источник		Дети старше 4 лет, мкг RAE ¹	Дети до 1 года, мкг RAE ¹	дети от 1 года до 3 лет, мкг RAE ¹	Беременные и кормящие женщины, мкг RAE ¹	Мужчины, мкг RAE ¹	Женщины, мкг RAE ¹	Ссылка
Данные FDA		900	500	300	1 300			[23]
Данные Национального руководства по диетологи- и (согласно данным ВОЗ)	Минимальный уровень					300	270	[12]
	Безопасный уровень					600	500	
Примечание: ¹ RAE = ретиноловый эквивалент; 1 мкг RAE = 1 мкг ретинола, 12 мкг β-каротина или 24 мкг альфа-каротина или 24 мкг бета-криптоксантина [23]. 1 мкг ретинола эквивалентен 3,3 МЕ; 25 % суточной потребности должно обеспечиваться каротиноидами, а 75 % – витамином А.								

катализирующим реакцию этерификации ретинолов в полностью ретинольный эфир при фототрансдукции.

Минорные аллели rs201825 (A/A) и rs727153 (C/C), находящиеся вблизи гена *LRAT*, показали связь с возникновением болезни Альцгеймера с поздним началом в исследовании *Abraham R, et al.* в 2008 г. (rs201825, $p = 6,1 \times 10^{-7}$, rs727153 $p = 3,4 \times 10^{-6}$) [19].

RXRA

RXRA — ген, кодирующий рецептор ретиноида X (RXR).

Обычный генотип rs3118570 (A/A) в этом гене был ассоциирован в исследовании с повышенным риском рака головы и шеи в 3,33 раза, по сравнению с гетерозиготой (A/C) [CI 1,67–6,67] [20].

STRA6

STRA6 — ген рецептора 6, стимулированный ретиноевой кислотой. Связываясь с рецептором *STRA6*, ретинол попадает внутрь клеток-мишеней.

В исследовании *Nair AK, et al.* (2010) была показана значимая связь трёх SNP, rs974456, rs736118 и rs4886578 в *STRA6* с диабетом типа 2 ($p = 0,001$, OR 0,79 [0,69–0,91], $p = 0,003$, OR 0,81 [0,71–0,93] и $p = 0,001$ или 0,74 [0,62–0,89], соответственно [21].

Современные рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина А

Дефицит витамина А определяется по следующим клиническим признакам:

- сухость кожи, гиперкератоз локтей и коленей, фолликулярный гиперкератоз, угри, гнойничковые поражения кожи;
- сухость и тусклость волос, ломкость и истонченность ногтей;
- нарушения темновой адаптации, блефарит, ксерофтальмия, при авитаминозе — кератомалиция, перфорация роговицы и слепота;
- нарушение иммунологического статуса, склонность к инфекционным заболеваниям;

- повышение риска возникновения злокачественных новообразований [12].

Лабораторной нормой для уровня ретинола в сыворотке крови считается значения выше 20 мкг / 100 мг, или 0,70 ммоль/л. Низкими значениями считается уровень ретинола 10–20 мкг / 100 мл, 0,50–0,70 ммоль/л, и недостаточным — менее 10 мкг / 100 мл, или 0,35 ммоль/л, по данным ВОЗ [22]. Однако в рутинной практике фактические значения ретинола не определяют и опираются на клинические данные.

Существуют суточные нормы потребления витамина А для различных групп населения. Более подробные данные представлены в табл. 1.

Содержание витамина А в продуктах питания

Пищевыми источниками витамина А являются продукты животного и растительного происхождения (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ретинола в пищевых продуктах

Продукты животного происхождения	Содержание ретинола (мг/100 г)	Продукты растительного происхождения	Содержание бета-каротина (мг/100 г)
Печень кур	12,0	Морковь	9,0
Печень говяжья	8,2	Петрушка	5,7
Консервы «Печень трески»	4,4	Сельдерей и шпинат	4,5
Печень свиная	3,45	Черемша	4,2
Икра зернистая белужья	1,05	Шиповник	2,6
Желток яйца	0,89	Красный сладкий перец и лук-перо	2,0
Масло сливочное	0,4–0,6	Салат	1,75
Твёрдые сыры	0,10–0,30	Абрикосы	1,6

Препараты витамина А

Современные препараты и биодобавки представлены как ретинол-содержащими, так и содержащие каротиноиды [24].

Основным препаратом витамина А является ретинола ацетат либо ретинола пальмитат, который используется при лечении следующих заболеваний: гиповитаминоз А, инфекционные заболевания (корь, дизентерия, трахеит, бронхит, пневмония); заболевания кожи (ожоги, обморожения, раны, туберкулёз кожи, гиперкератозы, ихтиоз, псориаз, пиодермия, некоторые формы экзем); заболевания глаз (пигментный ретинит, гемералопия, ксерофтальмия, кератомалиция, конъюнктивиты); хронический энтероколит, гепатит, как дополнение к этиотропной терапии.

Рекомендуемые дозировки ретинола пальмитата для лечения различных заболеваний [25]:

- При авитаминозе лёгкой и средней степени тяжести: взрослым — до 33 000 МЕ/сут; детям — 1 000–5 000 МЕ/сут в зависимости от возраста;
- При заболеваниях глаз (гемералопия, ксерофтальмия, пигментный ретинит): взрослым — 50 000–100 000 МЕ/сут и одновременно 0,02 г рибофлавина;
- При заболеваниях кожи: взрослым — 50 000–100 000 МЕ/сут; при угревой сыпи и ихтиозиформных эритродермиях — по 100 000–300 000 МЕ/сут. Детям назначают из расчёта 5 000–10 000 МЕ/кг в сутки;
- В гастроэнтерологии — по 50 000 МЕ в сутки;
- Разовые дозы ретинола пальмитата для взрослых не должны превышать 50 000 МЕ и для детей — 5 000 МЕ.

Суточные дозы для взрослых — 100 000 МЕ и для детей — 20 000 МЕ.

Также существуют препараты — производные ретинола (Ацитретин, Изотретиноин, Третиноин) для лечения псориаза, угревой сыпи, ихтиоза, которые действуют через ядерные рецепторы к ретиноевой кислоте. Особенности эффективности этих препаратов в зависимости от генетических особенностей не изучались.

Стандартные дозировки изотретиноина при лечении угревой сыпи таковы [26]:

- Лечение следует начинать с дозы 0,5 мг/кг/сут. У большинства больных доза колеблется от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в сутки. Больным с очень тяжёлыми формами заболевания или с акне в области туловища могут потребоваться более высокие суточные дозы — до 2 мг/кг.

Выводы

Учитывая фармакогенетические особенности метаболизма β-каротина в ретинол, для некоторой части пациентов препараты, содержащие β-каротин, могут быть менее эффективны, чем ретинол-содержащие препараты. Представляется целесообразным рассмотреть STRA6, RXRA как кандидаты для исследований фармакогенетики этих препаратов. На данный момент не существует персонализированных рекомендаций по лечению дефицита витамина А в зависимости от особенностей генотипа, однако современные знания о роли генетических факторов дают предпосылки для таких исследований.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зеленская Елена Михайловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: helenzlnsk@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9513-0366

SPIN-код: 5792-0076

м. н. с. лаборатории персонализированной медицины ИХБФМ СО РАН, Новосибирск

Zelenskaia Elena

Corresponding author

e-mail: helenzlnsk@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9513-0366

SPIN-code: 5792-0076

junior researcher laboratories of personalized medicine, ICBFM SB RAS, Novosibirsk

Лифшиц Галина Израилевна

ORCID ID: 0000-0001-9048-7710

SPIN-код: 9704-1601

д. м. н., профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины ИХБФМ СО РАН, Новосибирск

Lifshits Galina

ORCID ID: 0000-0001-9048-7710

SPIN-code: 9704-1601

MD, professor, head of the laboratory of personalized medicine, ICBFM SB RAS, Novosibirsk

Литература / References

- Белевцов Ю.П., Перепада С.В., Моисеенко А.С., и др. Клинико-диагностическое значение витаминной недостаточности у больных колоректальным раком // *Новообразование*. — 2011. — Т. 2. — № 8. — С. 98–103. [Belevtsov YuP, Perepadya SV, Moiseenko AS, et al. Clinical and diagnostic vitamin insufficiency importance in patients with colorectal cancer. *Novoobrazovanie*. 2011;2(8):98–103. (In Russ).]
- Humphrey JH, Agoestina T, WuL, et al. Impact of neonatal vitamin A supplementation on infant morbidity and mortality. *J Pediatr*. 1996;128:489–496. PMID:8618182
- Soares-Mota M, Silva TA, Gomes LM, et al. High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. *World J Gastroenterol*. 2015;21(215):1614–1620. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1614
- Строкова О.А., Кремлева Е.А., Константинова О.Д. Влияние интравагинального воздействия α -токоферола, ретинола ацетата и аскорбиновой кислоты на изменение состава микрофлоры нижних отделов репродуктивного тракта у молодых женщин // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2014. — Т. 16. — № 6. — С. 65–69. [Strokovaya OA, Kremleva EA, Konstantinova OD. Impact of intravaginal action of α -tocopherol, retinol acetate, and ascorbic acid on a change in the composition of the lower reproductive tract microflora in young women. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;16(6):65–69. (In Russ).]
- Rahmathullah L, Tielsch JM, Thulasiraj RD, et al. Impact of supplementing newborn infants with vitamin A on early infant mortality: community based randomised trial in southern India. *BMJ*. 2003;327:254–259. DOI: 10.1136/bmj.327.7409.254
- Esteban-Pretel G, Marín MP, Renau-Piqueras J, et al. Vitamin A deficiency alters rat lung alveolar basement membrane: Reversibility by retinoic acid. *J. Nutr. Biochem*. 2010;21:227–236. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.12.007
- Louder DT, Khandelwal P, Dandoy CE, et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood*. 2017 May 18; 129(20):2801–2807. DOI: 10.1182/blood-2017-02-765826
- Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Vitamin A Review. *J Nutr*. 2016 Sep;146(9):1816S–1848S. DOI: 10.3945/jn.115.229708
- WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk: 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva (Switzerland): WHO; 2009. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44110/9789241598019_eng.pdf по состоянию на 10.08.19)
- Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol*. 2006;66:606–630. DOI:10.1002/neu.20242
- Kam RKT, Deng Y, Chen Y, Zhao H. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development. *Cell Biosci*. 2012;2:11. DOI:10.1186/2045-3701-2-11
- Диетология. 4-е изд.* / Под ред. А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер; 2012. [Dietologiya 4-e izd / Pod red. AIU Baranovskogo. SPb. Peter; 2012. (In Russ).]
- Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J*. 1996;10:940–954. PMID:8801176
- Sun H, Kawaguchi R. The membrane receptor for plasma retinol-binding protein, a new type of cell-surface receptor. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2011;288:1–41. DOI:10.1016/B978-0-12-386041-5.00001-7
- Lobo GP, Hessel S, Eichinger A, et al. ISX is a retinoic acid-sensitive gatekeeper that controls intestinal β , β -carotene absorption and vitamin A production. *FASEB J*. 2010 Jun; 24(6):1656–1666. DOI: 10.1096/fj.09-150995
- Leung WC, Hessel S, Méplan C, et al. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding beta-carotene 15,15'-monooxygenase alter beta-carotene metabolism in female volunteers. *FASEB J*. 2009 Apr;23(4):1041–1053. DOI: 10.1096/fj.08-121962
- Lietz G, Oxley A, Leung W, Hesketh J. Single nucleotide polymorphisms upstream from the β -carotene 15,15'-monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers. *J Nutr*. 2012 Jan;142(1):161S–5S. DOI: 10.3945/jn.111.140756
- Mondul AM, YuK, Wheeler W, et al. Genome-wide association study of circulating retinol levels. *Hum Mol Genet*. 2011. Dec 1;20(23):4724–4731. DOI: 10.1093/hmg/ddr387
- Abraham R, Moskvina V, Sims R, et al. A genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease using DNA pooling. *BMC Med Genomics*. 2008 Sep 29;1:44. DOI: 10.1186/1755-8794-1-44
- Lee JJ, Wu X, Hildebrandt MA, et al. Global assessment of genetic variation influencing response to retinoid chemoprevention in head and neck cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Feb; 4(2):185–193. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0125
- Nair AK, Sugunan D, Kumar H, Anilkumar G. Case-control analysis of SNPs in GLUT4, RBP4 and STRA6: association of SNPs in STRA6 with type 2 diabetes in a South Indian population. *PLoS One*. 2010 Jul 6;5(7):e11444. DOI: 10.1371/journal.pone.0011444
- WHO. Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.3) (http://www.who.int/vmnis/indicators/retinol_ru.pdf, по состоянию на 10.08.19).
- Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels Food and Drug Administration, 2016 (<https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/27/2016-11867/food-labeling-revision-of-the-nutrition-and-supplement-facts-labels> по состоянию на 10.08.19).
- Сергеев А.В., Ананьев В.С., Капитанов, С.А., и др. Фармакокинетика каротиноидов и каротинсодержащих препаратов // *Российский Биотерапевтический Журнал*. — 2017. — Т. 16 — № 3. — С. 92–101. [Sergeev AV, Anan'ev VS, Kapitanov AB. Pharmacokinetics of carotenoids and carotene containing compounds. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2017;16(3):92–101. (In Russ).] DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-92-101
- Официальная инструкция к ретинола пальмитату. [Ofitsialnaia instruktsiia k retinola palmitatu. (In Russ).] (https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5073.htm по состоянию на 10.08.19)
- Официальная инструкция к изотретиноину. [Ofitsialnaia instruktsiia k izotretinoinu. (In Russ).] (https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2820.htm по состоянию на 10.08.19)