

Обзоры литературы

© ШАВАЕВА Р.Х., МУРАШКО А.В., 2020

Шаваева Р.Х., Мурашко А.В.

РОЛЬ КАРОТИНОИДОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Шаваева Рузанна Хусеновна, аспирант ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва; e-mail: ruzanna-shavaeva@mail.ru

Каротиноиды — это жирорастворимые пигменты, синтезируемые растениями и некоторыми микроорганизмами. К настоящему времени идентифицировано более 700 каротиноидов, которые относятся к группам каротинов (например, β -каротин, α -каротин и ликопин), а также их гидроксильные производные — ксантофиллы (например, лютеин и зеаксантин, β -криптоксантин и астаксантин). Около 50 из этих каротиноидов присутствуют в рационе человека, в основном это каротиноиды растительного происхождения, кроме того, некоторые присутствуют в пищевых добавках. Уровень каротиноидов в плазме крови зависит от рациона человека, но около 95% из них представлены только шестью соединениями: β -каротин, α -каротин, ликопин и β -криптоксантин, а также лютеин и зеаксантин. Пищевые и медицинские свойства каротиноидов обусловлены их разнонаправленным биологическим действием на человека, включая антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Кроме того, некоторые каротиноиды (β -каротин, α -каротин и β -криптоксантин) могут преобразовываться в витамин А в организме человека, что способствует удовлетворению в его потребности.

Коэффициент преобразования β -каротина в витамин А составляет 12:1 (24:1 для других каротиноидов) и изменяется в зависимости от содержания витамина А в организме человека, пищевых матриц, способа приготовления пищи и содержания жира в еде. По оценкам ВОЗ, около 19 млн беременных женщин в странах с низким уровнем дохода страдают дефицитом витамина А.

Многие биологические свойства каротиноидов способствуют поддержанию здоровья, снижая риск развития хронических неинфекционных заболеваний, таких как рак и сердечно-сосудистые заболевания, а также некоторых глазных болезней и возрастного снижения когнитивных функций.

Ключевые слова: каротиноиды; окислительный стресс; беременность; преэклампсия.

Для цитирования: Шаваева Р.Х., Мурашко А.В. Роль каротиноидов при физиологическом течении беременности и их значение в развитии преэклампсии и синдрома задержки развития плода // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. Т. 7. № 4. С. 172–175. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-172-175

Shavayeva R.Kh., Murashko A.V.

THE ROLE OF CAROTENOIDS IN THE PHYSIOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA AND FETAL DEVELOPMENT DELAY SYNDROME

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Carotenoids are fat-soluble pigments synthesized by plants and some microorganisms. Thus far, more than 700 carotenoids have been identified and belong to groups of carotenes (e.g., β -carotene, α -carotene, and lycopene) as well as their hydroxylated derivatives-xanthophylls (e.g., lutein and zeaxanthin, β -cryptoxanthin, and astaxanthin). About 50 of these carotenoids can be found in the human diet, mainly of plant origin, and some are present in dietary supplements. Plasma levels of carotenoids are determined by their intakes from the diet, but about 95% of plasma carotenoids are represented by only six compounds: β -carotene, α -carotene, lycopene, and β -cryptoxanthin as well as lutein and zeaxanthin (often analyzed together; the nutritional and health effects of carotenoids are due to their multidirectional biological effects in humans, including antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties). Furthermore, some carotenoids (β -carotene, α -carotene, and β -cryptoxanthin) can be converted to vitamin A in humans, which can contribute to meeting the requirement for this essential vitamin. The β -carotene conversion ratio to vitamin A is 12:1 (24:1 for others carotenoids), and is altered by individuals vitamin A status, food matrices, food preparations and the fat content of a meal. The WHO estimates the about 19 million pregnant women in low-income countries are affected by vitamin A deficiency. Many biological properties of carotenoids help maintain health by decreasing the risk of chronic non-communicable diseases, such as cancer, cardiovascular disease, some eye disorders and age-related decline in cognitive functions, which has been shown in association studies.

Keywords: carotenoids; oxidative stress; pregnancy; preeclampsia.

For citation: Shavayeva RKh, Murashko AV. The role of carotenoids in the physiological course of pregnancy and their significance in the development of preeclampsia and fetal development delay syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(4):172-175. (in Russ.). doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-172-175

For correspondence: Shavayeva Ruzanna Khusenovna, graduate student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: ruzanna-shavaeva@mail.ru

Information about authors:

Shavayeva R.Kh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5953-0503>

Murashko A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0663-2909>, SPIN code: 2841-9638

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 26.05.2020
Accepted 15.07.2020

Считают, что каротиноиды играют важную роль в исходе беременности и в предотвращении многих патологий, вызванных окислительным стрессом [1–4]. Кроме того, установлено, что каротиноиды могут помочь в поддержании оптимального здоровья в детском возрасте, включая улучшение процессов развития и поддержания зрения и когнитивных функций [1, 5, 6].

Во время беременности происходят изменения энергетического обмена, а также гормональные изменения. Продукция реактивных форм кислорода (РФК) увеличивается, что связано, в частности, с функционированием плаценты [1, 4, 7]. Во время I триместра плацента ещё не связана с кровообращением матери, и поэтому концентрация кислорода в плаценте очень низкая. В результате этого гипоксического состояния вырабатываются РФК, что способствует появлению факторов, регулирующих пролиферацию клеток и ангиогенез, включая факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PGF) [8–10]. К концу I триместра полностью устанавливается плацентарное кровообращение, что приводит к трёхкратному увеличению концентрации кислорода, что, в свою очередь, повышает уровень РФК, особенно в синцитиотрофобласте, непосредственно участвующем в метаболическом обмене между кровообращением матери и плода. В этот период вырабатывается HIF-1 α , а также происходит экспрессия генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, включая гемоксигеназу-1 и 2 (HO-1 и HO-2), супероксиддисмутазу, содержащую цинк и медь (Cu/Zn-COD), каталазу, глутатионпероксидазу (GPx).

Неправильное формирование и развитие плаценты, недостаточная антиоксидантная защита, а также увеличение выработки РФК могут привести к окислительному стрессу. Большие количества РФК вызывают структурные и функциональные повреждения клеток и тканей и могут выступать в качестве провоспалительных агентов, что может привести к осложнённой течению беременности [11, 12].

Однако следует отметить, что физиологические уровни РФК играют решающую регулируемую роль в женской репродуктивной системе, включая пути сигнальной трансдукции, например, фолликулогенез и эмбриональную имплантацию [13–15]. Каротиноиды вместе с другими диетическими антиоксидантами могут помочь защитить человека от сильного окислительного стресса и его тяжёлых осложнений [1, 3, 16, 17].

Потребление каротиноидов беременными женщинами варьирует и зависит в первую очередь от иссле-

дуемой группы населения. Результаты исследований показывают, что потребление каротиноидов ниже среди курящих беременных женщин [18], более молодых беременных женщин и женщин, которые забеременели весной и летом (по данным исследований, проведённых в Новой Зеландии) [1]. Уровень каротиноидов в крови обусловлен доступностью их источников — фруктов и овощей, маркетинговыми и диетическими привычками, а также изменениями в питании матери во время беременности [4].

Более низкая концентрация каротиноидов в плазме у беременных может быть вызвана курением, а также другими факторами, не связанными с питанием и образом жизни, такими как многоплодная беременность, короткий интервал между беременностями, а также кормление грудью [18].

Недавние исследования подтвердили, что окислительный стресс может увеличивать риск самопроизвольного выкидыша и ряда других патологических состояний беременности, включая гестационный сахарный диабет (ГСД), преэклампсию, гестационную артериальную гипертензию, задержку внутриутробного развития плода (ЗРП), а также преждевременные роды [15, 19, 20]. Во многих исследованиях установлена роль окислительного стресса в развитии преэклампсии и защитного действия каротиноидов.

Исследования показали, что беременные женщины, страдающие преэклампсией, имеют признаки окислительного стресса и воспаления, а также более низкий уровень антиоксидантов и эндогенных антиоксидантов, в том числе каротиноидов, в плазме и плаценте. Низкий уровень эндогенных антиоксидантов наблюдается перед развитием преэклампсии.

Однако некоторые исследования ранней преэклампсии (менее 34 нед беременности) показали более высокую защитную роль каротиноидов, за исключением ликопина и токоферола, по сравнению с поздней преэклампсией. Более низкие концентрации α - и β -каротинов в плазме (на 45 и 53% соответственно) выявлены у женщин, страдающих сахарным диабетом 1-го типа и преэклампсией, развившейся в III триместре беременности, по сравнению с женщинами с сахарным диабетом, но без преэклампсии; при этом не выявлено никаких отличий в уровнях лютеина, ликопина и α -токоферола в плазме.

В 3 клинических исследованиях, проведённых на небольшой группе беременных в Индии, проанализировали влияние приёма добавок с ликопином в дозе 2 мг/день в течение I триместра беременности. Резуль-

таты одного из исследований показали некоторое снижение риска развития преэклампсии (8,6% случаев по сравнению с 17,7%; $p = 0,043$), в то время как 2 других исследования не подтвердили такой связи [21]. Оба исследования, не выявивших влияния каротиноидов, имели небольшой размер выборки и проводились на женщинах, имеющих различия в исходном состоянии здоровья ($n = 54$, высокий риск развития преэклампсии; и $n = 159$, низкий риск развития преэклампсии), и характеризовались низким качеством [16]. Исследование, проведённое в группе с низким риском развития преэклампсии, также выявило неблагоприятный эффект добавок с ликопином на возникновение преждевременных родов (10,4% по сравнению с 1,2%; $p = 0,02$) и низкий вес при рождении (22,1% по сравнению с 36,6%; $p = 0,05$).

Эти эффекты могут быть вызваны возможностью окисления ликопина и наблюдаются при некоторых состояниях, например при воздействии сигаретного дыма, которое было найдено в β -каротине. Таким образом, роль каротиноидов в профилактике преэклампсии не доказана и есть вероятность предвзятых публикаций [1, 4, 10].

Окислительный стресс также отмечается при ГСД, который наблюдается у 1–14% всех беременных. Содержание антиоксидантов в плазме у женщин с ГСД ниже по сравнению со здоровыми беременными женщинами, но не было проведено исследований, определяющих существование каких-либо различий в концентрации каротиноидов в плазме [20, 22].

В ходе интервенционного исследования, связанного с ролью каротиноидов в защите от окислительного стресса, установлено, что приём добавок с каротиноидами не снижает сывороточные уровни гидроперекисей у беременных. Однако наблюдалась значительная разница в значениях окислительного стресса среди новорождённых от матерей, получавших лютеин, и новорождённых от матерей, которые не получали лютеин, в течение 2 ч жизни ($p = 0,01$). Оценка влияния сезонных изменений в рационе во время беременности показала положительную корреляцию между потреблением β -каротина на 4-м месяце беременности и окружностью головы при рождении, но не обнаружено никакой связи между сезонными колебаниями потребления питательных веществ и параметрами рождения [16].

Абсорбция и перенос каротиноидов аналогичны процессам, происходящим с жирами. После всасывания из тонкой кишки каротиноиды первоначально транспортируются через лимфатическую систему, а затем вместе со следами хиломикрона попадают в кровеносную систему и переносятся в печень. В печени они подвергаются изменениям, а также хранению или поступают обратно в систему кровообращения вместе с липопротеинами [2, 5].

Каротины транспортируются с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), в то время как ксантофиллы благодаря их более высокой полярности транспортируются с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП)

и в меньшей степени с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП). Сходство каротиноидов с различными фракциями липопротеинов, а также количество и пропорции их рецепторов в различных вопросах определяют различия в степени насыщения органов каротиноидами [10].

По этой причине наибольшее количество каротинов обнаруживают в печени, яичках и надпочечниках, где преимущественно находятся рецепторы ЛПНП, тогда как ксантофиллы преимущественно транспортируются в нервную ткань сетчатки глаза и центральную нервную систему из-за присутствия ЛПВП-рецепторов. Белки, включая альбумин и лактоглобулин, также участвуют в транспортировке каротиноидов [6–8].

Точные механизмы переноса, метаболизма и утилизации каротиноидов плодом ещё предстоит выяснить. Во время беременности количество материнских липопротеинов увеличивается, что облегчает поглощение каротиноидов плацентой. Доминирующей фракцией липопротеинов в пуповинной крови являются ЛПВП, тогда как ЛПНП и ЛПОНП обнаруживаются в крови плода в небольших количествах. Также обнаружено, что в отличие от взрослых, ЛПВП, присутствующие в пуповинной крови, участвуют в транспорте β -каротина в большей степени, чем ЛПНП (55% против 45%). В исследовании на мышах отмечено, что пероральное введение β -каротина обладает способностью регулировать синтез и активность микросомального белка, переносящего триглицериды (МБПТ), а также плацентарного аполипопротеина В (АпоВ), факторов, необходимых для биосинтеза липопротеинов, что в целом приводит к увеличению переноса β -каротина в плаценту. Выявлено, что дефицит витамина А вызывает снижение уровня каротиноидов в плаценте, что может быть связано с их недостаточной транспортировкой в этот орган [12, 13].

Существует мало данных и исследований об уровне каротиноидов в различных тканях плода. Анализ концентрации каротиноидов в тканях стекловидного тела abortированного плода показал, что максимальные значения общего альбумина (1,42 мг) и каротиноидов (276 нг) имели место примерно в течение 20–22 недель беременности. Концентрации альбумина и каротиноидов достигали максимума на 17-й и 16–17-й неделях внутриутробного развития соответственно. Позднее концентрация каротиноидов постепенно снижалась и к 31-й неделе беременности была ниже порога обнаружения [6–8].

Заключение

Каротиноиды — питательные вещества с доказанными антиоксидантными, противовоспалительными и нейропротекторными свойствами. Данные эпидемиологических, клинических и интервенционных исследований подтверждают связь между адекватным потреблением каротиноидов, находящихся в продуктах питания, или их пищевых добавок и снижением риска некоторых хронических неинфекционных заболеваний и возрастного снижения когнитивных функций [14–16].

Однако роль каротиноидов в снижении риска возникновения патологии беременности, а также в исходах беременности является недостаточно доказанной. Данные наблюдательных и немногочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) зачастую противоречивы. Некоторые исследования подтверждают положительное влияние каротиноидов на профилактику преэклампсии, преждевременных родов и показатели рождения ребёнка; в других работах обнаружена небольшая или нулевая корреляция или даже выявлен обратный эффект. Однако большинство проведённых РКИ были небольшими и нерандомизированными, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области. Более высокое потребление каротиноидов может быть связано с более здоровым питанием и образом жизни, что уже само по себе полезно для здоровья [22–24].

Лютеин — один из каротиноидов, полезные свойства которых наиболее изучены. Адекватное потребление лютеина в неонатальном периоде может быть особенно важным в связи с его антиоксидантной активностью и участием в развитии зрения и нервной системы [17, 19].

На ранних этапах жизни зрительные стимулы являются очень важными элементами стимулирования развития мозга и могут иметь решающее значение для когнитивного развития ребёнка.

Каротиноидный статус новорождённых и грудных детей из-за отсутствия этих компонентов в большинстве детских смесей зависит от состояния питания матери, а также от способа кормления ребёнка.

Выдвинуто предположение, что лютеин и зеаксантин в раннем детстве играют ключевую роль в нормальном развитии зрения, а также нейрокогнитивном развитии мозга [18, 20, 25]. Тем не менее это получило подтверждение только в экспериментах, проводимых над животными. Недостаток данных и неубедительные результаты исследований говорят о необходимости дальнейших исследований в этой области, в особенности РКИ, направленных на установление роли каротиноидов в развитии и здоровье новорождённых и грудных детей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Asp Med*. 2015;26:459–516.
2. Mortensen A. In: Britton G, Pfander H, Liaaen-Jensen S, eds. *Carotenoids*. Vol. 5. *Nutrition and Health*. Basel, Switzerland: Birkhäuser; 2015. p. 67–82.
3. Fiedor J, Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*. 2015;6:466–488.
4. Maiani G, Periago MJ, Catasta G, Toti E, Goñi I, Bysted A, et al. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2015;53:S194–218.
5. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Carbonara S, Zito A, Ricci G, et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. *Mediat Inflamm*. 2013;(6):782137.
6. Cocate PG, Natali AJ, Alfenas RC, de Oliveira A, dos Santos EC, Hermsdorff HH. Carotenoid consumption is related to lower lipid oxidation and DNA damage in middle-aged men. *Br J Nutr*. 2015;114:257–264.
7. Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, Thurnham D, et al. Beta-carotene is an important vitamin A source for humans. *J Nutr*. 2010;140(12):2268S–2285S.
8. Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr*. 2015;91:1468S–1473S.
9. World Health Organization (WHO). *Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
10. Strobel M, Tinz J, Biesalski HK. The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr*. 2016;46:11–120.
11. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Ducros V, Jeandel C, Julia C, Hercberg S, Galan P. Carotenoid-rich dietary patterns during midlife and subsequent cognitive function. *Br J Nutr*. 2015;111:915–923.
12. Sluijs I, Cadier E, Beulens JW, van der A DL, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary intake of carotenoids and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:376–381.
13. Berti C, Cetin I, Agostoni C, Desoye G, Devlieger R, Emmett PM, et al. Pregnancy and infants' outcome: Nutritional and metabolic implications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56:82–91.
14. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;42(10):1634–1650.
15. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;10:49.
16. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;26:S36–54.
17. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2015;84:903–911.
18. Mathews F, Yudkin P, Smith RF, Neil A. Nutrient intakes during pregnancy: The influence of smoking status and age. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:17–23.
19. Johnson EJ. Role of lutein and zeaxanthin in visual and cognitive function throughout the lifespan. *Nutr Rev*. 2015;72:605–612.
20. Pereira AC, Martel F. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies. *Cell Biol Toxicol*. 2015;30:301–312.
21. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramirez-Ortiz M, Ponce-Castaneda V, Lecona E, et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2015;14:1433–1440.
22. Lieblein-Boff JC, Johnson EJ, Kennedy AD, Lai CS, Kuchan MJ. Exploratory metabolomic analyses reveal compounds correlated with lutein concentration in frontal cortex, hippocampus, and occipital cortex of human infant brain. *PLoS ONE*. 2015;10:e0136904.
23. Cheatham CL, Sheppard KW. Synergistic effects of human milk nutrients in the support of infant recognition memory: An observational study. *Nutrients*. 2015;7:9079–9095.
24. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy*. 2015;65:758–765.
25. Dani C, Lori I, Favelli F, Frosini S, Messner H, Wanker P, et al. Lutein and zeaxanthin supplementation in preterm infants to prevent retinopathy of prematurity: A randomized controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;25:523–527.

Поступила 26.05.2020

Принята к печати 15.07.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шаваева Рузанна Хусеновна [Ruzanna Kh. Shavayeva]; адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: ruzanna-shavaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5953-0503>

Мурашко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор [Andrey V. Murashko, MD, PhD, Professor], e-mail: murashkoa@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0663-2909>, SPIN-код: 2841-9638