

Давыдова Алёна Сергеевна, Студент,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕГУЛЯЦИИ ГАМЕТОГЕНЕЗА: МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ГОНАДОТРОПНЫМИ ГОРМОНАМИ

Аннотация. В обзоре рассмотрена физиологическая роль ретиноевой кислоты в регуляции гаметогенеза. Описаны механизмы синтеза РА в гонадах, экспрессия рецепторов RAR/RXR и индукция мейоза через ген *Stra8*. Показано взаимодействие РА с гонадотропными гормонами (ФСГ, ЛГ). Обсуждены физиологические границы действия РА и перспективы клинического применения.

Ключевые слова: Ретиноевая кислота, витамин А, сперматогенез, оогенез, нормальная физиология.

Витамин А (ретинол) – жирорастворимый витамин, известный прежде всего своей классической ролью в обеспечении сумеречного зрения [9]. Однако спектр его биологического действия значительно шире. Ещё в начале XX века было установлено, что дефицит витамина А в рационе лабораторных животных приводит к нарушению репродуктивной функции, вплоть до полной стерильности [1, 10].

В 1940-1950-е годы было показано, что активный метаболит ретинола – ретиноевая кислота – способен восстанавливать сперматогенез у животных с дефицитом витамина А, даже в отсутствие самого ретинола [2, 11]. Это открытие позволило выделить ретиноевую кислоту как самостоятельную сигнальную молекулу, а не просто «запасную форму» витамина.

В последующие десятилетия, с развитием молекулярной биологии, были идентифицированы ядерные рецепторы ретиноевой кислоты (RAR и RXR), расшифрованы механизмы их взаимодействия с ДНК, а также обнаружены ключевые гены-мишени, такие как *Stra8*, контролирующие вход в мейоз [3, 12]. Особый интерес представляет тот факт, что ретиноевая кислота действует не изолированно, а в тесном взаимодействии с классическими гормональными регуляторами – гонадотропинами (ФСГ и ЛГ) и половыми стероидами [5, 6].

Цель настоящего обзора – представить систематизированное изложение современных представлений о физиологической роли ретиноевой кислоты в регуляции гаметогенеза и стероидогенеза, с акцентом на взаимодействие с гонадотропными гормонами в условиях нормы.

Витамин А поступает в организм в двух основных формах. Во-первых, это ретинол, который содержится в продуктах животного происхождения – печени, яичном желтке, сливочном масле, рыбьем жире [9, 10]. Во-вторых, это провитамины А – каротиноиды (β -каротин и другие), которые присутствуют в растительной пище (морковь, тыква, шпинат, красный перец) и превращаются в ретинол в стенке тонкого кишечника [1, 9].

Ретинол, всосавшийся в кровь, транспортируется в печень, где депонируется в звёздчатых клетках (клетках Ито) в форме ретиниловых эфиров [2, 10]. При снижении концентрации ретинола в крови эфиры гидролизуются, и свободный ретинол выделяется в кровотоки в комплексе с ретинол-связывающим белком (RBP4) и транстиретином [1, 11].

В тканях-мишенях, включая семенники и яичники, ретинол подвергается последовательному двухстадийному окислению [3, 4]:

- Первый этап: ретинол → ретиналь



- Эту реакцию катализируют ретинолдегидрогеназы (RDH10, RDH11 и другие), использующие NAD^+ в качестве кофактора [4, 7].
- Второй этап: ретиналь \rightarrow ретиноевая кислота. Это необратимое окисление осуществляют ретинолдегидрогеназы (RALDH1, RALDH2, RALDH3), также известные как ALDH1A1, ALDH1A2 и ALDH1A3 [3, 12].

Именно ретиноевая кислота является физиологически активной формой, способной связываться с ядерными рецепторами и модулировать транскрипцию генов [2, 7]. В семенниках ключевую роль играет RALDH2 (ALDH1A2), экспрессируемая преимущественно в клетках Сертоли [4, 8].

Ретиноевая кислота реализует свои эффекты через два семейства ядерных рецепторов, которые относятся к суперсемейству лиганд-активируемых факторов транскрипции [3, 12].

Первое семейство – RAR (retinoic acid receptors). Оно включает три типа: RAR α , RAR β и RAR γ , каждый из которых кодируется отдельным геном [4, 7]. RAR α широко распространён, RAR β имеет более ограниченную тканевую специфичность, а RAR γ преимущественно экспрессируется в коже и половых железах [2, 8].

Второе семейство – RXR (retinoid X receptors). Оно также включает три типа: RXR α , RXR β и RXR γ [3, 12]. RXR являются уникальными в том смысле, что они могут образовывать гетеродимеры не только с RAR, но и с другими ядерными рецепторами – рецептором тиреоидных гормонов (TR), рецептором витамина D (VDR), рецепторами пероксисомных пролифераторов (PPAR) [5, 11].

Физиологически активная форма – это гетеродимер RAR:RXR [3, 7]. В отсутствие лиганда этот гетеродимер связан с корепрессорными белками (NCoR, SMRT), которые подавляют транскрипцию. При связывании ретиноевой кислоты с RAR происходит конформационный перестройка: корепрессоры диссоциируют, а на их место рекрутируются коактиваторы (CBP/p300, SRC-1), что приводит к активации транскрипции генов-мишеней [4, 12].

В семенниках экспрессия рецепторов имеет выраженную клеточно-специфичную картину [2, 8]. RAR α преимущественно экспрессируется в клетках Сертоли, RAR γ – в дифференцирующихся сперматогониях, а RXR α и RXR β – в широком спектре клеток семенника [4, 7].

Уровни ретиноевой кислоты в тканях строго регулируются на нескольких уровнях: синтез (RALDH), инактивация (CYP26-ферменты) и связывание с внутриклеточными ретинол- и ретиноевая кислота-связывающими белками (CRBP, CRABP) [1, 10]. В семенниках взрослых мышей концентрация РА составляет примерно 10–30 нМ [2, 8]. В яичниках концентрации варьируют в зависимости от фазы цикла, достигая максимума в период овуляции [6, 11].

Сперматогенез – сложный, строго упорядоченный процесс образования зрелых мужских половых клеток [1, 2]. Ретиноевая кислота вовлечена в регуляцию всех трёх фаз сперматогенеза [3, 4].

В базальном компартменте семенных канальцев располагаются сперматогониальные стволовые клетки (SSC) [2, 7]. Ретиноевая кислота выступает ключевым фактором, переключающим SSC с самообновления на дифференцировку [3, 8].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что при низких концентрациях РА (менее 10 нМ) поддерживается пролиферация SSC и их самообновление [4, 10]. При повышении концентрации РА до 30-50 нМ запускается каскад, ведущий к выходу клеток из стволового пула [2, 7].

Механизм этого переключения включает несколько ключевых молекул [3, 8]:

- DMRT1 – транскрипционный фактор, поддерживающий стволовое состояние. РА подавляет экспрессию DMRT1.



- KIT – рецептор тирозинкиназы, маркер дифференцированных сперматогониев. RA индуцирует экспрессию KIT.

- NANOS2 – репрессор дифференцировки. RA подавляет экспрессию NANOS2.

Наиболее изученным механизмом действия ретиноевой кислоты является индукция экспрессии гена Stra8 [3, 12]. Этот ген был открыт в 1996 году, и его название отражает способность ретиноевой кислоты быстро индуцировать его транскрипцию [2, 7].

Ключевые экспериментальные данные [3, 4, 8]:

1. У мышей с нокаутом гена Stra8 сперматогонии не могут завершить мейоз. Мыши-самцы полностью бесплодны [7, 12].

2. У мышей с дефицитом витамина А экспрессия Stra8 резко снижена. Добавление ретиноевой кислоты восстанавливает экспрессию Stra8 [2, 8].

3. Промотор гена Stra8 содержит функциональный RARE-элемент [3, 7].

Спермиогенез включает формирование акросомы, конденсацию хроматина, образование жгутика и элиминацию цитоплазмы [1, 4]. Ретиноевая кислота участвует в регуляции экспрессии генов, кодирующих акросомальные белки и компоненты жгутика [2, 8]. Показано, что избыток или недостаток RA приводит к образованию морфологически аномальных сперматозоидов [3, 7].

Клетки Сертоли являются ключевым источником ретиноевой кислоты для развивающихся половых клеток [4, 8]. В них экспрессируется фермент RALDH2 [2, 7]. В экспериментах с селективной инактивацией гена Aldh1a2 в клетках Сертоли было показано, что без паракринной RA дифференцировка сперматогониев не происходит [3, 12].

Ключевое различие между полами: в семенниках RA индуцирует мейоз в постнатальном периоде, тогда как в яичниках эмбриона мейоз должен быть защищён от преждевременной активации [5, 11]. В семенниках эмбриона экспрессируется CYP26B1 – фермент, инактивирующий RA [6, 10]. В яичниках эмбриона уровень CYP26B1 низкий, и мейоз инициируется в эмбриональный период [5, 11].

У взрослых самок RA стимулирует рост примордиальных фолликулов, действуя через RAR α в клетках гранулёзы [5, 9]. RA модулирует экспрессию рецепторов к ФСГ, повышая их чувствительность к гонадотропину [6, 11]. RA участвует в овуляторных процессах, регулируя экспрессию простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2) [5, 10].

Дефицит витамина А, как отмечено в литературе, приводит к ороговению эндометрия, что препятствует имплантации оплодотворённой яйцеклетки [1, 9]. В середине лютеиновой фазы в эндометрии экспрессируются RAR α и RAR β [6, 11].

Имеются данные, что ретиноевая кислота может влиять на синтез и секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [5, 10]. В культуре гипоталамических нейронов добавление RA повышает экспрессию гена GnRH1 [6, 11].

Эксперименты на крысах показали, что дефицит витамина А приводит к снижению содержания ФСГ и ЛГ в гипофизе [5, 9]. Добавление ретиноевой кислоты восстанавливает эти показатели [6, 10]. Механизм включает прямое действие RA на гонадотрофы, поскольку в этих клетках экспрессируются RAR β и RXR γ [5, 11].

RA модулирует чувствительность клеток гонад к гонадотропинам [2, 7]:

- В клетках Сертоли RA повышает экспрессию рецептора ФСГ (FSHR) [3, 8].

- В клетках Лейдига RA модулирует экспрессию рецептора ЛГ (LHCGR) [4, 7].

- В клетках гранулёзы RA повышает экспрессию рецепторов как ФСГ, так и ЛГ [5, 11].

Как отмечает В.П. Кошевой, витамины причастны к работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза [1, 10].



Для нормального функционирования репродуктивной системы критически важны точные концентрации ретиноевой кислоты [2, 8]. Слишком низкие уровни приводят к остановке гаметогенеза, тогда как избыток оказывает токсическое действие [3, 7].

Внутриклеточные ретиноевая кислота-связывающие белки (CRABP1 и CRABP2) буферизируют свободную концентрацию РА [4, 12]. CRABP1 экспрессируется в сперматоцитах и сперматидях, CRABP2 – в клетках Сертоли [2, 8].

Тератогенный эффект фармацевтических ретиноидов (изотретиноина) обусловлен нарушением нормальных градиентов РА в эмбрионе [9, 10]. Пороки развития включают дефекты нервной трубки, пороки сердца, черепно-лицевые аномалии [6, 11]. Именно поэтому приём изотретиноина женщинами детородного возраста требует надёжной контрацепции [9].

У мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом ретиноевая кислота может быть использована для стимуляции сперматогенеза [2, 7]. Имеются единичные клинические сообщения об успешном применении изотретиноина у таких пациентов [3, 8].

Ингибиторы синтеза ретиноевой кислоты (дисульфирам, WIN 18,446) блокируют сперматогенез, вызывая обратимое бесплодие [4, 7]. WIN 18,446 проходил клинические испытания в 1960-х годах как мужской контрацептив [2, 8].

В протоколах ЭКО ретиноевая кислота может быть использована для улучшения качества ооцитов и эмбрионов [5, 11]. Добавление РА в среды для созревания ооцитов *in vitro* повышает частоту созревания до стадии метафазы II [6, 10].

Ретиноевая кислота является незаменимым регулятором репродуктивной функции у млекопитающих [1, 2]. В мужской гонаде она контролирует выход сперматогониев из стволового пула, инициацию мейоза через индукцию STRA8, дифференцировку сперматид и спермиацию [3, 4, 7]. В женской гонаде ретиноевая кислота участвует в эмбриональной инициации мейоза, регуляции фолликулогенеза, овуляции и функции жёлтого тела [5, 6, 11].

Критически важным аспектом является интеграция ретиноевой кислоты с гонадотропными гормонами [1, 5]. Ретиноевая кислота модулирует чувствительность клеток-мишеней к гормональным сигналам [2, 7].

Понимание физиологических механизмов действия ретиноевой кислоты открывает перспективы для клинического применения – от восстановления сперматогенеза до разработки новых контрацептивов [3, 8]. Однако любые терапевтические вмешательства должны учитывать узкие физиологические границы действия ретиноевой кислоты и её тератогенный потенциал [9, 10].

Список литературы:

1. Кошевой В.П. Витамин А в регуляции репродуктивной функции у коров: автореферат дис. ... доктора биологических наук. – Дубровицы: ВИЖ, 1990. – 48 с.
2. Hogarth C.A., Griswold M.D. The key role of vitamin A in spermatogenesis // J Clin Invest. – 2010. – Vol. 120, No 4. – P. 956-962.
3. Vernet N., Dennefeld C., Rochette-Egly C. et al. Retinoic acid induces Sertoli cell paracrine signals for spermatogonia differentiation but cell autonomously drives spermatocyte meiosis // Proc Natl Acad Sci USA. – 2012. – Vol. 109, No 41. – P. 16582-16587.
4. Zhang H.Z., et al. How does retinoic acid (RA) signaling pathway regulate spermatogenesis? // Histol Histopathol. – 2022. – Vol. 37, No 11. – P. 1053-1064.
5. Livera G., Pairault C., Lambrot R. et al. Retinoid-sensitive steps in steroidogenesis in fetal and neonatal rat testes: *in vitro* and *in vivo* studies // Biol Reprod. – 2004. – Vol. 70, No 4. – P. 1014-1021.
6. Бабичев В.Н., Ельцева Т.В. Витамины и их роль в функционировании репродуктивной системы // Проблемы Эндокринологии. – 1993. – Т. 39, № 2. – С. 51-55.



7. Zhao Y., et al. The role of retinoic acid in spermatogenesis and its application in male reproduction // Cells. – 2024. – DOI: 10.3390/cells13131121.

8. Margiana R., Pakrahan C., Pangestu M. A systematic review of retinoic acid in the journey of spermatogonium to spermatozoa: From basic to clinical application // F1000Research. – 2022. – Vol. 11. – P. 552.

9. Ретинол или витамин А – свойства, влияние на организм, содержание в продуктах. – Красноярский краевой центр общественного здоровья и медицинской профилактики. – URL: <https://www.cmr24.ru> (дата обращения: 09.04.2026).

10. Позняков С.П. Механизм действия витамина А на дифференцировку и функцию клеток // Онтогенез. – 1986. – Т. 17, № 6. – С. 578-586.

11. Ковалів Л.М. Вплив біологічно активних речовин на фізіолого-біохімічний гомеостаз репродуктивної системи телиць // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 97-102.

12. Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis // Cell. – 2008. – Vol. 134, No 6. – P. 921-931.

