

<https://doi.org/10.25208/vdv1313>

Барьерная функция кожи и роль жирорастворимых витаминов в коррекции ее нарушений

© Петрова С.Ю.^{1,2*}, Альбанова В.И.³

¹ АО «Ретиноиды»

143983, Россия, г. Балашиха, ул. Свободы, д. 1а

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

105064, Россия, г. Москва, Малый Казённый пер., д. 5а

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, стр. 6

Основная функция кожи — защищать организм от негативных воздействий окружающей среды. Физический барьер проницаемости представлен в основном роговым слоем, однако и другие слои эпидермиса, и дерма являются его важными компонентами. Механическую прочность кожи обеспечивают межклеточные контакты в эпидермисе и структурные белки дермы. Химико-биологический барьер включает липиды, кислоты, натуральный увлажняющий фактор и антимикробные пептиды. Система местного иммунитета создает барьер против инфекции. Микрофлора здорового кожного покрова противодействует его колонизации патогенами и имеет важное значение для поддержания ее иммунных функций. Физиологические процессы в коже тесно связаны между собой. Нарушение в одном из них вызывает каскад патологических реакций, затрагивающих все звенья ее защиты. Для коррекции нарушений барьерной функции кожи используют витамины А, D и E. Наиболее выраженный эффект витамина А (ретинола пальмитата) — стимуляция пролиферации кератиноцитов и синтеза структур внеклеточного матрикса дермы; витамина D (колекальциферола) — регуляция дифференцировки и подавление избыточной пролиферации кератиноцитов; витамина E (токоферола ацетата) — антиоксидантный эффект. Совместное применение витаминов в составе мази Радевит®Актив оказывает влияние на все основные звенья защиты эпидермиса и дермы: укрепляет механическую прочность рогового слоя и дермы, стабилизирует химическую и физическую защиту, в том числе препятствует проникновению чужеродных веществ и микроорганизмов, снижает трансэпидермальную потерю воды и электролитов, уменьшает повреждающее действие УФ, увеличивает антимикробную и антиоксидантную защиту.

Ключевые слова: Радевит®Актив, ретинола пальмитат, колекальциферол, токоферола ацетат.

Конфликт интересов: В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования АО «Ретиноиды».

Для цитирования: Петрова С.Ю., Альбанова В.И. Барьерная функция кожи и роль жирорастворимых витаминов в коррекции ее нарушений. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):24–33.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1313>



Barrier function of the skin and the role of fat-soluble vitamins in the correction of its disorders

© Stanislava Yu. Petrova^{1,2*}, Vera I. Albanova³

¹ Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids"
Svobody str., 1a, 143983, Balashikha, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia
Maly Kazenny Pereulok, 5a, 105064, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia
Shchepkina str., 61/2, bldg. 6, 129110, Moscow, Russia

The main function of the skin is to protect the body from negative environmental influences. The physical barrier permeability is mainly represented by the stratum corneum; however, other layers of the epidermis and the dermis are its important components. The mechanical strength of the skin is provided by intercellular contacts in the epidermis and structural proteins of the dermis. The chemical-biological barrier includes lipids, acids, natural moisturizing factor and antimicrobial peptides. Mucosal immunity system creates a barrier against infection. The microflora of healthy skin counteracts its colonization by pathogens and is vital for its immune functions. Physiological processes in the skin are closely related. A violation in one of them often leads to the formation of a whole cascade of pathological reactions affecting all the links of its protection. Vitamins A, D and E are used to correct impaired barrier function of the skin. The most pronounced effect of vitamin A (retinol palmitate) is the proliferation of epidermal cells and synthesis of extracellular matrix structures of the dermis; vitamin D (cholecalciferol) — regulation of differentiation and suppression of excessive proliferation of keratinocytes; vitamin E (tocopherol acetate) — antioxidant effect. The combined use of these vitamins in the composition of Radevit®Active ointment affects all the main elements of the protection of the epidermis and dermis: strengthens the mechanical strength of the stratum corneum and dermis, stabilizes chemical and physical protection, including prevents the penetration of foreign substances and microorganisms, reduces transepidermal loss of water and electrolytes, reduces the damaging effect of UV, increases antimicrobial and antioxidant protection.

Keywords: Radevit®Active; retinol palmitate; cholecalciferol; tocopherol acetate.

Conflict of interest: Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC. Stanislava Yu. Petrova officially works at "Retinoids" JSC and is as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC.

Source of funding: prospecting and analytical work supported by the Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids".

For citation: Petrova SYu, Albanova VI. Barrier function of the skin and the role of fat-soluble vitamins in the correction of its disorders. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):24–33. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1313>



Введение

Важнейшая функция кожи — служить барьером между внутренней средой организма и окружающей внешней средой. Она защищает от физических и химических воздействий, патогенных микроорганизмов, ультрафиолетового облучения, но что особенно важно, предотвращает потерю воды и электролитов, без чего невозможно существование живых организмов на суше [1, 2].

Принято деление защитного барьера кожи на физический, химико-биологический и иммунологический. Деление это несколько условно, поскольку все структуры и функции кожи так тесно связаны между собой, что зачастую определить, где заканчивается, например, химическая защита и начинается иммунная, практически невозможно. Многие из защитных факторов, например, натуральный увлажняющий фактор (НУФ), играют роль практически во всех видах защиты кожи [3].

Физический барьер проницаемости кожи представлен в основном роговым слоем, однако и другие слои эпидермиса, и дерма также являются его важными компонентами. Необходимую механическую прочность кожи обеспечивают межклеточные контакты в эпидермисе и структурные белки дермы. Химико-биологический барьер включает липиды, кислоты, натуральный увлажняющий фактор и антимикробные пептиды (АМП) [2–4]. Системы гуморального и клеточного иммунитета создают барьер против инфекции. Отдельно следует выделить защиту от повреждающего действия ультрафиолетового излучения, которая осуществляется меланоцитами, урокаиновой кислотой НУФ и выработкой кальцитриола кератиноцитами [3–6].

Глубокие слои кожи дерма и гиподерма также принимают участие в барьерной функции. Дерма пронизана кровеносными и лимфатическими сосудами, железами. От ее состояния зависит насыщение клеток эпидермиса питательными веществами и кислородом, удаление из кератиноцитов продуктов их жизнедеятельности, выделение токсических продуктов обмена веществ [3, 4, 7]. Понятно, что жизнеспособность эпидермиса напрямую зависит от дермы. И наконец, гиподерма, состоящая из адипоцитов, является энергетическим и водным депо, а также обеспечивает защиту кожи, ее сосудов и нервных волокон от механических факторов [3, 4, 7].

Цель данного обзора — обобщить имеющиеся в литературе данные о барьерной функции кожи, включая ее физический, химический, микробиологический и иммунологический барьеры. Кроме того, мы рассматриваем аспекты воздействия жирорастворимых витаминов, а именно ретинола пальмитата, колекальциферола и токоферола ацетата на клетки эпидермиса и дермы при наружном применении как по отдельности, так и в комбинации.

Физический барьер проницаемости кожи

Основная нагрузка по поддержанию кожного барьера принадлежит эпидермису. Структурно-функциональная его целостность поддерживается за счет постоянного процесса обновления. Во всех слоях эпидермиса за исключением верхней части рогового слоя кератиноциты и корнеоциты связаны между собой десмосомами (плотными межклеточными контактами) и корнеодесмосомами (в роговом слое). Основу цитоскелета кератиноцитов составляют промежуточные филаменты, содержащие цитокератины [2, 3, 8].

Деление клеток происходит в базальном слое эпидермиса. По мере продвижения к поверхности кожи кератиноциты вначале приобретают те или иные органеллы, а затем полностью их теряют, становясь безъядерной чешуйкой — корнеоцитом. В поверхностной зоне рогового слоя корнеодесмосомы разрушаются, и роговые чешуйки легко отторгаются [3, 8, 9].

Корнеоцит состоит из плотных пучков кератиновых волокон, окруженных белково-липидной клеточной оболочкой (роговым конвертом). Кератиновые волокна содержат натуральный увлажняющий фактор, получаемый из филаггина под воздействием различных протеаз, включая каспазу-14. Корнеоцит имеет форму 14-гранника [10]. Именно эта форма позволяет клеткам эпидермиса плотно прилегать друг к другу, уменьшая межклеточное пространство. Сами корнеоциты, соединенные корнеодесмосомами, образуют многорядный «щит» — основу механической прочности эпидермиса. Физические и биохимические свойства клеток в роговом слое различаются в зависимости от их положения внутри слоя, что связано с процессами деструкции филаггина [7, 8, 10, 11].

Деструкция филаггина начинается в средней части рогового слоя. В результате образуются компоненты натурального увлажняющего фактора, которые играют решающую роль в поддержании физиологического pH кожи, антибактериальной защите, способности кожи притягивать и удерживать влагу, защите от инсоляции [2, 3, 8].

Роговой конверт корнеоцита формирует внешнюю оболочку клетки, а также тесно смыкается и связан с межклеточным липидным матриксом, являясь «трафаретом», по которому формируются межклеточные липидные слои [1, 3, 7]. Липидный матрикс рогового слоя состоит из церамидов, холестерина и жирных кислот и представляет собой уникальную ламеллярную структуру, способствующую снижению трансэпидермальной потери влаги кожей и препятствующую проникновению в кожу чужеродных веществ [1, 8].

Совместное функционирование всех вышеперечисленных структур определяет физический барьер проницаемости кожи [3].

Химико-биологический барьер кожи

Дополнительным химическим барьером кожи служит водно-липидная мантия. Водно-липидная мантия придает коже гладкость, эластичность и препятствует ее пересушиванию; способствует поддержанию постоянной температуры тела; поддерживает постоянный слабощелочной pH (4,5–5,5); подавляет размножение бактерий, грибов и вирусов благодаря свободным жирным кислотам, АМП и некоторым другим веществам; является одним из путей выведения некоторых продуктов обмена, лекарственных и токсических веществ [2, 7, 11].

Различные эндогенные механизмы объясняют общее снижение pH рогового слоя, в том числе гидролиз фосфолипидов в свободные жирные кислоты фосфолипазами, подкисление среды Н+ за счет регулирующей гомеостаз деятельности интегрального мембранного белка плазматической мембраны Na+/H+-обменника (антипортер типа 1), катаболизм филаггина в свободные аминокислоты, включая трансурокаиновую кислоту и кислое содержимое меланосом и лизосом [7, 12].

Секрет сальных желез, содержащий триглицериды, восковые эфиры и сквален, доставляется через волося-

ной канал на поверхность рогового слоя и способствует удерживанию влаги и поддержанию низкого pH. Бактерии и дрожжеподобные грибы из микробиома эпидермиса гидролизуют триглицериды до свободных жирных кислот, способствуя закислению кожи [11, 12].

Потовые железы не только участвуют в терморегуляции и выделительной функции, их секрет также способен увеличивать и поддерживать гидратацию кожи. Мочевина и молочная кислота, присутствующие в поте, способствуют удержанию влаги в роговом слое и входят в состав НУФ. Эккринный пот содержит большое количество минералов, белков, протеолитических ферментов, АМП и различных провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и IL-31, которые могут действовать как сигналы опасности, активируя кератиноциты [12, 13]. Ингибитор протеазы Kazal типа 5 (SPINK5), способствующий поддержанию эпидермального гомеостаза, и ингибитор протеазы цистеина А, который служит первой линией защиты от аллергенов с активностью цистеиновой протеазы, также секретируются с потом. Поскольку пот доставляется на поверхность кожи по протокам, он не имеет прямого контакта с кератиноцитами здоровой кожи. Однако в коже с дефектом кожного барьера его просачивание в эпидермис и дерму вызывает не только хроническое воспаление и связанное с ним ощущение зуда, но и сухость кожи [14, 15].

Микробиологический барьер кожи

Микробиота здорового кожного покрова обычно непатогенная и либо комменсальная, либо мутуалистическая (приносит пользу). Одной из основных функций нормальной микробиоты является предотвращение развития патогенных микроорганизмов, в основе которого лежит принцип микробного антагонизма. Бактерии микробиоты вырабатывают антимикробные пептиды и другие вещества с антимикробными свойствами, изменяют pH, а также физически противодействуют колонизации патогенами [5, 12].

В состав кожного микробиома входят бактерии, грибы и вирусы, и он достаточно стабилен. В отличие от микробиома кишечника, в микробиоте кожи преобладают актинобактерии с обилием грамположительных бактерий, таких как виды *Staphylococcus*, *Propionibacterium* и *Corynebacterium* [16]. Состав микробных сообществ зависит от участка кожи с изменениями относительной численности бактериальных видов, связанных с влажной, сухой и богатой кожным салом средой. В сальных участках преобладают липофильные виды *Propionibacterium*, тогда как бактерии, которые процветают во влажной среде, такие как *Staphylococcus* и *Corynebacterium*, преимущественно распространены во влажных местах, включая сгибы локтей и стопы [12].

Бактериальная комменсальная колонизация кожи человека имеет важное значение для поддержания врожденных и адаптивных иммунных функций кожи [17, 18]. *Staphylococcus epidermidis*, относящийся к естественному кожному микробиому, ингибирует колонизацию кожи патогенным *Staphylococcus aureus* и индуцирует экспрессию АМП. Кроме того, он может усиливать функцию эпидермального барьера за счет повышения экспрессии белков плотных контактов кератиноцитами [12].

Жесткая регуляция состава микробиома обеспечивается pH эпидермиса и иммунной системой кожи.

Иммунологический барьер кожи

Корнеоциты рогового слоя не имеют рецепторного аппарата и клеточных органелл, поэтому не реагируют ни на сигналы внешней среды, ни на сигналы, поступающие от нижележащих клеток. Данное полезное свойство защищает клетки эпидермиса и дермы от излишней активации даже при слабой инвазии рогового слоя микроорганизмами при условии, что инвазия или токсические агенты не достигают кератиноцитов [3, 19].

Кератиноциты экспрессируют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), которые предназначены для распознавания паттернов патогенов и повреждения клеток. В результате возникающих внутриклеточных сигналов происходят выработка провоспалительных цитокинов и инициация иммунного ответа. Было показано, что кератиноциты конститутивно экспрессируют TLR-1, -2, -3, -5, -6, -10 и обладают способностью в ответ на сигналы с этих рецепторов продуцировать соответствующие тому или иному типу рецептора провоспалительные цитокины и хемокины [8, 11, 20, 21]. В здоровой коже кератиноциты слабо экспрессируют противовоспалительный цитокин трансформирующий фактор роста бета, что защищает иммунологический надзор от избыточной активации и аутоиммунных реакций [22].

Кератиноциты экспрессируют множество АМП, включая псориазин, антилейкопротеазу и β -дефензины. β -дефензин 1 конститутивно экспрессируется кератиноцитами человека, а β -дефензины -2 и -4 продуцируются при воспалительной реакции. Кератиноциты могут экспрессировать антимикробный пептид кателицидин при стимуляции и могут хранить кателицидин в цитоплазматических гранулах до тех пор, пока он не требуется для защиты кожи. Кератиноциты также конститутивно экспрессируют РНКазу-7, это очень мощная противомикробная рибонуклеаза, и при воспалительном или бактериальном воздействии наблюдается дальнейшее повышение ее экспрессии [5, 8, 21, 22].

Дермальные фибробласты — это структурные клетки дермы. Их основная функция — секретировать компоненты внеклеточного матрикса. Фибробласты экспрессируют более полный спектр TLR, чем кератиноциты, что демонстрирует их важную роль в обнаружении патогенов, и могут способствовать развитию воспаления, выделяя провоспалительные цитокины и хемокины, так и уменьшать его [5].

Таким образом, кератиноциты и фибробласты можно отнести к клеткам врожденной иммунной защиты кожи.

Внутри эпидермиса есть популяция мононуклеарных фагоцитов, называемых клетками Лангерганса (КЛ). Они могут вступать в рецепторное взаимодействие с антигенами окружающей среды и поглощать их путем расширения и втягивания своих отростков между кератиноцитами в амебоподобном движении [5, 23]. В зависимости от вида антигена его обработка в КЛ происходит в протеасомах или лизосомах. В результате процессинга пептиды становятся доступными для узнавания на главном комплексе гистосовместимости. КЛ представляют антиген резидентным Т-клеткам памяти, специфичным для ранее встречавшихся антигенов в эпидермисе, что иницирует местный адаптивный иммунный ответ. КЛ также обладают способностью мигрировать в лимфатический узел и участвовать в представлении антигенов, с которыми ранее не сталкивался хозяин, наивным Т-клеткам, тем самым иницируя

дифференцировку Т-лимфоцитов и последующие иммунные ответы [2, 5, 22, 24].

Внутри дермы существует более разнообразная популяция мононуклеарных фагоцитов, включая дермальные дендритные клетки (ДК) и дермальные макрофаги. Присутствующие в коже резидентные Т-клетки памяти поддерживают иммунный надзор и имеют решающее значение для инициирования устойчивых иммунных ответов во время инфекции. Резидентные Т-клетки памяти являются более мощными эффекторными клетками по сравнению с циркулирующими Т-клетками [5, 22, 25]. Из Т-лимфоцитов, присутствующих в коже, соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических составляет примерно 3:1 в эпидермисе человека и 6:1 в дерме. Кроме того, в дерме присутствуют тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки и Т-регуляторные клетки (клетки-супрессоры), которые часто расположены рядом с волосяным фолликулом, поддерживая его иммунологическую привилегию [5, 25].

Современные научные исследования выявили также важную роль адипоцитов в барьерном иммунитете как важного источника антимикробных пептидов при инфекционных поражениях глубоких слоев кожи [5].

Таким образом, эффективность эпидермального барьера зависит от результата взаимодействия между механическим и химико-биологическим барьерами, иммунной системой и микробиотой кожи. Иммунологический барьер кожи направлен на создание эффективной защиты от чужеродных патогенов, но при этом имеет все необходимые системы, чтобы остановить избыточные иммунные реакции на них. Микробиом кожи участвует в передаче ксенобиотических сигналов окружающей среды на функциональную иммунную сеть кожи [18].

Нарушение барьерной функции кожи

Когда барьерная функция кожи вследствие тех или иных факторов нарушается, возникает возможность развития многих аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Нарушения барьерной функции кожи могут быть связаны с:

- действием экзогенных факторов — механических, химических и физических, что обычно соответствует диагнозу «простой раздражающий контактный дерматит»; алиментарных, таких как недостаток в пище незаменимых жирных кислот омега-3 и омега-6, которые необходимы для синтеза «защитных» липидов; ятрогенных (глюкокортикостероиды, цитостатики, ингибиторы кальциневрина и косметические процедуры) [20, 23, 26];
- действием эндогенных факторов — приобретенные иммунологические нарушения в организме, приводящие как к резкому снижению реактивности организма, так и к дисрегуляции различных ее звеньев [27]; соматические заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз); возрастные периоды (новорожденные и лица старше 60 лет) [3, 28–30];
- генетическими факторами, например, при псориазе, ихтиозах и атопическом дерматите [2, 5, 28, 30].

Основные патогенетические звенья нарушений барьерной функции кожи включают нарушения защитных механизмов:

- физических — разрушение межклеточных контактов; снижение пролиферации клеток эпидермиса

и дермы; нарушение терминальной дифференцировки кератиноцитов; уменьшение количества НУФ; изменение состава и структуры компонентов внеклеточного матрикса дермы; проблемы кровоснабжения дермы [2, 3, 5, 28, 30];

- химико-биологических — медленная или недостаточная выработка липидов, дисбаланс в их содержании и соотношении, повышение pH, уменьшение количества НУФ; уменьшение выработки АМП; изменение активности эндогенных протеаз [7, 11];
- защиты от УФ — снижение НУФ; уменьшение содержания 7-дегидрохолестерола в кератиноцитах [2, 3, 6];
- иммунологических — иммуносупрессия; аутоиммунные реакции; нарушения врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа; изменения в микробиоме кожи [12, 27].

Следствием действия данных патогенетических механизмов является нарушение проницаемости кожи, проявляющееся как в трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), так и в восприимчивости кожи к инфекции, воспалению и контактной сенсибилизации [26, 28].

При наружном лечении заболеваний, связанных с нарушением барьерной функции кожи, уже несколько десятилетий используют витамины А, D и E [2, 3, 31, 32].

Ретинола пальмитат (витамин А)

Местное действие ретинола пальмитата на кожу связано со способностью кератиноцитов и фибробластов преобразовывать его в ретиноевую кислоту, а также с наличием ядерного рецептора — гетеродимера (RAR-RXR), связывающего ретиноевую кислоту. Взаимодействие ретиноевой кислоты с рецептором оказывает воздействие на синтез многочисленных белков в клетке. Связывание лиганда с рецептором RAR приводит к высвобождению корепрессорного комплекса и ассоциации его с белками-коактиваторами, что приводит к транскрипции генов-мишеней и, в конечном счете, к изменению клеточной функции [33–35]. Таргетные гены, активируемые ретиноевой кислотой, включают регуляторы транспорта и метаболизма ретиноидов, в том числе и самой ретиноевой кислоты, например, гены, кодирующие белки, связывающие ретинол; белки, связывающие ретиноевую кислоту; а также белки, кодирующие гормоны (например, гормон роста); белки мембранных рецепторов, различные сигнальные белки; белки, регулирующие состав внеклеточного матрикса [33, 35]. Наиболее выраженный эффект ретинола пальмитата — пролиферация клеток эпидермиса и синтез структур внеклеточного матрикса дермы [33, 36, 37]. В умеренных дозах ретинола пальмитат:

- стабилизирует физический барьер кожи: регулирует процессы регенерации, а именно повышает количество митозов в базальном слое эпидермиса, обновляя клеточную популяцию и утолщая эпидермис; тормозит процессы кератинизации; уменьшает количество клеток, идущих по пути терминальной дифференцировки; формирует компактный роговой слой, снижает апоптоз клеток кожи, связанный с окислительным стрессом; в дерме усиливает синтез коллагена I и III типов, фибронектина и эластина и ингибирует деградацию коллагена, а также увеличивает синтез гликозаминогликанов; оказывает положительное влияние на ангиогенез; снижает апоптоз клеток дермы, связанный с окислительным стрессом [33, 35–37];

- повышает защиту от УФ за счет своего антиоксидантного действия и структуры боковой цепи молекулы, которая, по-видимому, поглощает ультрафиолетовый свет [38, 39];
- обладает иммуномодулирующим эффектом: стимулирует реакции клеточного иммунитета, в частности, увеличивает пролиферацию и активность Т-киллеров, фагоцитоз и секрецию иммуноглобулинов А, G, интерферона, стимулирует активность комплемента, пропердина [40]. За счет двойных связей активные метаболиты витамина А регулируют окислительно-восстановительные процессы, легко окисляясь в составе мембран, изменяют их проницаемость и биосинтез компонентов мембран, оберегая клетки, в частности, лимфоциты, от кислород-зависимых типов апоптоза [40]. Кроме того, ретинола пальмитат обладает противоопухолевой активностью [35, 41].

В исследованиях также отмечено, что присутствие ретиноевой кислоты способствует подавлению дифференцировки Т-хелперов в Th17 в ответ на стимуляцию клеток кожи и сальных желез *Propionibacterium acnes* [42].

Эффекты воздействия ретинола и его эфиров на клетку обусловлены не только концентрацией препарата, но и реакциями в самой клетке. Прежде всего они зависят от ее ферментативной возможности преобразовать ретинола пальмитат в ретиноевую кислоту и при избытке ретинола пальмитата запастись его в клетке в виде полностью транс-ретиноловых эфиров. Вышеизложенное способствует более мягкому воздействию ретинола пальмитата на кожу и низкой частоте побочных эффектов, в частности, ретиноевого дерматита, при его применении, по сравнению с ретиноевыми кислотами и синтетическими веществами с А-витаминной активностью [29, 35, 43].

В исследованиях обнаружено снижение ТЭПВ при применении ретинола пальмитата в основном за счет усиления компактности рогового слоя [29]. Таким образом, ретинола пальмитат способствует стабилизации барьерной функции кожи.

Колекальциферол (витамин D)

Колекальциферол (витамин D3) наиболее часто используется в современной медицине для коррекции и профилактики дефицита и недостаточности витамина D [44]. Колекальциферол — оптимальная природная форма витамина D, потому что именно он вырабатывается в кератиноцитах из 7-дегидрохолестерола под действием УФ-В фотонов. Следует отметить, что кератиноциты имеют все ферментативные системы, способные преобразовать колекальциферол в его активные метаболиты — кальцидиол и кальцитриол. Рецептор витамина D (VDR) подобно стероидным и другим видам ядерных рецепторов является фактором транскрипции, приводящим к синтезу многочисленных белков в клетке [6, 9, 45–47]. В недавнем исследовании выявлено, что в себоцитах также экспрессируются ключевые ферменты метаболизма витамина D3: витамин D-25-гидроксилаза (25-фаза), 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилаза и 1,25-дигидроксивитамин D-24-гидроксилаза, что является косвенным доказательством, что в этих клетках имеются все биохимические предпосылки для локального синтеза кальцитриола из колекальциферола или кальцидиола. Выявлено, что результатом воздействия кальцитриола на себоциты является подавление липогенеза в данных клетках [48].

Основное действие на кератиноциты активных метаболитов колекальциферола связано с регуляцией их дифференцировки и пролиферации.

При наружном нанесении ожидаемые эффекты витамина D3 могут проявляться:

- усилением физического барьера кожи за счет увеличения экспрессии инволюкрина, лорикрина и филагрина, что стимулирует формирование рогового слоя эпидермиса при одновременном подавлении его гиперпролиферации. Витамин D приводит к стимуляции пролиферации кератиноцитов *in vitro* при низких концентрациях и ее ингибированию при более высоких концентрациях [9, 44];
- усилением химико-биологического барьера кожи за счет повышения выработки АМП и снижения избыточных реакций на бактериальные токсины [6, 9, 45, 46];
- повышением защиты от УФ. Способность кератиноцитов к продукции активных форм витамина D — защитный механизм, благодаря которому они могут ускоренно и независимо от содержания в организме данного витамина реагировать на повреждающее действие УФ-облучения. Кальцитриол обладает фотозащитным действием против УФ-В-повреждения кератиноцитов, способствуя синтезу металлониона, цитоплазматического белка с антиоксидантными свойствами. Зарегистрированные эффекты витамина D на клетки кожи при инсоляции включают уменьшение повреждения ДНК, снижение апоптоза, повышение выживаемости клеток и уменьшение эритемы [6, 44, 45].

Существуют ранее неизвестные пути метаболизма витамина D3 с образованием новых D3-гидроксипроизводных, отличных от кальцитриола. Новые продукты включают 20, 22, 23-гидроксивитамин D3, которые синтезируются плацентой, надпочечниками и кератиноцитами. Они биологически активны и так же эффективны, как классический кальцитриол. В клетках кожи выявлены их антипролиферативные, дифференцирующие, противоопухолевые и противовоспалительные свойства [49].

Иммуномодулирующее действие колекальциферола при накожном его нанесении связано с активацией антимикробного пептида кателицидина клетками кожи [8, 9, 47]. Кателицидин проявляет не только свой основной химико-биологический эффект — инактивирование бактерий, грибков и оболочечных вирусов, но и массу иммунологических эффектов. Он стимулирует фагоцитоз, способствует привлечению нейтрофилов, Т-лимфоцитов и макрофагов в очаги воспаления. Развитие иммунных клеточных реакций в коже под воздействием кателицидина зависит также от того, какой антигенный стимул будет вызывать воспаление. Кателицидин может снижать эндотоксин-опосредованную активацию TLR 2-го и 4-го типов за счет прямого связывания с липополисахаридными комплексами бактерий. При вирусной агрессии эффекты кателицидина будут способствовать усилению поглощения ДНК и РНК частиц макрофагами и, соответственно, более интенсивной стимуляции TLR9. Выработка соответствующих провоспалительных цитокинов будет обеспечивать созревание дендритных клеток, в том числе КЛ и выработку ими IL-12. Контакт Т-наивного лимфоцита с дендритной клеткой будет приводить к его дифференцировке в Т-хелпер 1-го типа и выработке гамма-интерферона, что будет поддерживать напряженный противовирусный иммунный ответ. Можно отметить, что кателицидин

способствует также активации пролиферации и миграции эпителиальных клеток (для закрытия ран) и, соответственно, витамин D-опосредованная экспрессия кателицидина может быть также частью механизмов репарации ткани [50]. Существуют также исследования, доказывающие, что витамин D3 способствует выработке кератиноцитами и β -дефензина [43]. Кроме того, витамин D3 обладает противоопухолевой активностью [8, 9, 47].

Пока остается недоказанной, но вполне возможной роль кератиноцитов как источника кальцитриола для иммунных клеток эпидермиса. Это могло бы объяснить многие еще не разгаданные иммуномодулирующие эффекты УФ-В при гиперпролиферативных кожных заболеваниях, например, таких, как псориаз [6].

Таким образом, витамин D3 даже при наружном применении на коже может повышать защитные механизмы врожденного звена иммунитета в коже и оказывать регулирующее воздействие на адаптивное звено иммунитета. Суммарные эффекты колекальциферола на кожу способствуют стабилизации барьерной функции кожи [44].

Токоферола ацетат (витамин E)

Токоферола ацетат (витамин E) — это антиоксидант. Его основное действие — стабилизация клеточных мембран. Токоферола ацетат является универсальным протектором всех клеточных мембран от деструктивного повреждения кислородосодержащими метаболитами [40]. Углеродородный радикал токоферола соединяется с ненасыщенными высшими жирными кислотами фосфолипидов и защищает мембраны клеток от окисления, предупреждает контакт кислорода с ненасыщенными липидами мембран и образование гидрофобных комплексов, которые индуцируют апоптоз клеток. Наличие в составе токоферола свободной ОН-группы, которая взаимодействует со свободными радикалами, также обуславливает антиоксидантные свойства витамина E и прерывает цепную реакцию свободнорадикального окисления [40, 51].

При наружном нанесении витамин E:

- стабилизирует физический барьер кожи, предотвращая апоптоз клеток;
 - улучшает химический барьер кожи, снижая pH кожи, что создает препятствие росту бактерий;
 - обладает фотопротективным действием;
 - оказывает иммуномодулирующее действие [40, 52].
- Иммунологическое действие токоферола ацетата также связано с его антиоксидантными эффектами. Стабилизируя мембраны, витамин E препятствует их повреждению. Клетки не выделяют сигнальные молекулы, информирующие о повреждении, на которые реагируют клетки микроокружения, выделяя провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF и хемокин IL-8). Таким образом, воздействие токоферола ацетата убирает тот слабый (а иногда не такой уж и слабый) провоспалительный фон, который сам способствует дальнейшему неспецифическому воспалению тканей, тем самым помогая уменьшить воспаление и иммуноопосредованное повреждение тканей. В то же время токоферола ацетат нормализует проведение внутриклеточных сигналов в клетках иммунной системы и работает как на цитоплазматическом, так и на ядерном уровнях, оказывая косвенное влияние на многие гены, связанные с воспалительным/иммунным ответом [40, 53].

Таким образом, не вызывает сомнения способность токоферола ацетата укреплять барьерную функцию кожи.

Совместные эффекты жирорастворимых витаминов в составе мази Радевит@Актив

Основной механизм регуляции гомеостаза в эпидермисе поддерживается рядом сигнальных молекул, к которым можно отнести ретинола пальмитат, витамин D3, факторы роста и цитокины. Несомненно, что ретинола пальмитат и витамин D3 формируют баланс между пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом в эпидермисе [3, 8, 54]. Их совместное применение (даже если учитывать только общую сумму их эффектов) оказывает влияние на все основные звенья защиты эпидермиса и дермы: укрепляет механическую прочность рогового слоя и дермы, стабилизирует химическую и физическую защиту, в том числе препятствует проникновению чужеродных веществ и микроорганизмов в дерму, а также снижает трансэпидермальную потерю воды и электролитов, уменьшает повреждающее действие УФ и увеличивает антимикробную защиту [29, 33, 35, 44].

Общеизвестным фактом является синергизм действия витаминов A и E. Он наиболее выражен в их совместном антиоксидантном эффекте, что особенно сказывается на снижении апоптоза клеток кожи и фотопротекции. Токоферол способен защищать от окисления двойные связи в молекулах витамина A, тем самым усиливая его антиоксидантный эффект [51].

На российском рынке уже более 25 лет назад зарегистрирована и используется мазь Радевит@Актив. В состав мази входят три жирорастворимых витамина: ретинола пальмитат, колекальциферол и токоферола ацетат. Мазь Радевит@Актив успешно применяется как для лечения многих кожных заболеваний, так и в косметологии [28, 36].

При использовании мази с колекальциферолом его активная форма кальцидиол поступает в кровь в незначительных количествах и, следовательно, не может оказывать системного действия на организм. После однократной аппликации препарата Радевит@Актив в кровоток наиболее быстро и полно поступает ретинола пальмитат и незначительно повышается концентрация в крови токоферола ацетата. Это означает, что системные эффекты на организм мы можем ожидать только от ретинола пальмитата при условии его нанесения на значительные площади поверхности кожи [36, 55].

Мазь Радевит@Актив рекомендована в комплексном лечении ихтиоза, ихтиозиформных дерматозов, болезни Дарье, волосяного лишая, кератодермии, себорейного дерматита, трещин, эрозий, неинфицированных ран, язв и ожогов. При лечении аллергодерматозов и экземы мазь Радевит@Актив назначается вне стадии обострения. В этом случае препарат удлиняет период ремиссии и снимает остаточные явления сухости и шелушения кожи. При лечении псориаза мазь эффективна и в прогрессирующую стадию [31, 32, 36, 56, 57].

В 2021 г. изучено влияние данного препарата на продолжительность межрецидивного периода у 80 больных хронической истинной экземой в возрасте 25–55 лет. У пациентов основной группы ($n = 40$) наблюдали увеличение сроков ремиссии в среднем до 4 месяцев и снижение выраженности клинической картины при последующем обострении по сравнению с группой пациентов ($n = 40$), у которых в стадию ремиссии использовали наружно

увлажняющие средства, не содержащие витаминов А, D и Е. Кроме того, у данных больных в период ремиссии улучшилось состояние кожных покровов, а во время лечения отсутствовали побочные эффекты [31].

Л.В. Силина и соавт. в 2020 г. при лечении пациентов с диффузной ладонно-подошвенной кератодермией ($n = 60$) мазь Радевит®Актив использовали в комбинированной терапии, включающей применение ретинола пальмитата внутрь и мази Уродерм® наружно. Комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем в группе сравнения ($n = 20$). Было выявлено позитивное воздействие на степень выраженности основных клинических проявлений заболевания, продолжительность ремиссии и характер рецидивов [56].

Препарат активно применяется в косметологии для профилактики старения кожи, нарушений пигментобразования; при восстановлении кожи после солнечного ожога; для адаптации кожи к смене климатических условий и защиты кожи от негативного воздействия поллютантов [33, 36].

Мазь Радевит®Актив наносят на пораженные участки кожи тонким слоем 2 раза в день. Длительность лечения зависит от локализации и тяжести процесса и мо-

жет составлять несколько недель. Для профилактики старения кожи Радевит®Актив наносят один раз в день длительно. При использовании мази в остром периоде возможно усиление зуда и эритемы кожи. При этом препарат необходимо временно отменить до снижения остроты процесса. Во избежание передозировки и развития гипервитаминоза не рекомендуется наносить препарат на обширные поверхности кожи (свыше 80%) более 6 недель. Нанесение мази на открытые участки у лиц со светлой, чувствительной кожей не рекомендуется в утренние часы в период интенсивной инсоляции во избежание фотосенсибилизации [58].

Заключение

Совместное применение ретинола пальмитата, колекальциферола и токоферола ацетата смягчает и корректирует все основные признаки нарушений кожного барьера, такие как сухость, шелушение, повышенная раздражимость кожи, ее легкая ранимость, уменьшение скорости репарации, усиление пролиферации, а также склонность кожи к раннему старению, к нарушениям меланогенеза и к частому инфицированию [30, 31, 54]. ■

Литература/References

- Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д., Молочков А.В. Липиды человеческого эпидермиса (фундаментальные сведения и клиническая имплементация). М: МОНИКИ; 2015. с. 4–56. [Hlebnikova AN, Petrunin DD, Molochkov AV. Lipids of the human epidermis (fundamental information and clinical implementation). Moscow: MONIKI; 2015: 4–56 (In Russ.)]
- Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020. с. 5–16 [Albanova VI, Pampura AN. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:5–16 (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-5640-8-АТТИ-2020-1-144
- Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкредст Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., Вольф К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М: Издательство Панфилова; 2015. Т. 1. с. 64–83 [Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology General Medicine. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2015:64–83 (In Russ.)]
- Синичкин Ю.П., Утц С.Р. In vivo отражательная и флуоресцентная спектроскопия кожи человека. Саратов: Издательство Саратовского университета; 2018. с. 6–100 [Sinichkin YuP, Utc SR. In vivo reflective and fluorescent spectroscopy of human skin. Saratov: Saratov University Press; 2018: P. 108 (In Russ.)]
- Chambers ES, Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160(2):116–125. doi: 10.1111/imm.13152
- Lehmann B, Genehr T, Knuschke P, Pietzsch J, Meurer M. UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in an in vitro human skin equivalent model. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1179–1185. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001
- Мяделец О.Д., Соболевская И.С., Мяделец В.О. Гистофизиология жиросодержащих структур кожи: пособие. Витебск: ВГМУ; 2015. с. 5–201 [Myadec O D, Sobolevskaya IS, Myadec VO. Histophysiology of fat-containing skin structures: a manual. Vitebsk: VGMU; 2015:5–201 (In Russ.)]
- Кузнецов С.Л., Горячкина В.Л., Цомартова Д.А., Заборова В.А., Луцевич О.А. Современные представления о структуре и функциях эпидермиса. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;2:26–32 [Kuznetsov SL, Goryachkina VL, Tsomartova DA, Zaborova VA, Lutsevich OA. Modern concepts on the structure and functions of the epidermis and derma. Russian journal of skin and venereal diseases. 2013;2:26–32 (In Russ.)]
- Петрунин Д.Д. Медикаментозная терапия с точки зрения влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):59–76 [Petrunin DD. Pharmacotherapy: Its impact on morphofunctional characteristics of the epidermal barrier. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(1):59–76 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-59-76
- Évora AS, Adams MJ, Johnson SA, Zhang Z. Corneocytes: relationship between structural and biomechanical properties. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34(3):146–161. doi: 10.1159/000513054
- Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. Барьерные свойства кожи в норме и патологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015;6:165–169 [Murashkin NN, Ambarchyan ET, Epishev RV, Materikin AI. Skin barrier properties in norm and pathology. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2015;6:165–169 (In Russ.)]
- Lefèvre-Utile A, Braun C, Haffek M, Aubin F. Five functional aspects of the epidermal barrier. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11676. doi: 10.3390/ijms222111676
- Shiohara T, Mizukawa Y, Shimoda-Komatsu Y, Aoyama Y. Sweat is a most efficient natural moisturizer providing protective immunity at points of allergen entry. *Allergol Int*. 2018;67:442–447. doi: 10.1016/j.alit.2018.07.010
- Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, Murakami M, Tohyama M, Shirakata Yu, Sayama K. Eccrine sweat contains IL-1 α , IL-1 β and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLoS ONE*. 2013;8:e67666. doi: 10.1371/journal.pone.0067666
- Murota H, Yamaga K, Ono E, Murayama N, Yokozeki H, Katayama I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp. Dermatol*. 2019;28:1416–1421. doi: 10.1111/exd.13981
- Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol*. 2018;16:143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157

17. Brandwein M, Bentwich Z, Steinberg D. Endogenous antimicrobial peptide expression in response to bacterial epidermal colonization. *Front Immunol*. 2017;8:1637. doi: 10.3389/fimmu.2017.01637
18. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014;346:954–959. doi: 10.1126/science.1260144
19. Döge N, Avetisyan A, Hadam S, Pfannes EKB, Rancan F, Blume-Peytavi U, Vogt A. Assessment of skin barrier function and biochemical changes of ex vivo human skin in response to physical and chemical barrier disruption. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;116:138–148. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.12.012
20. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и соавт. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор; 2020. 386 с. [Kozlov VA, Savchenko AA, Kudryavcev IV, Kozlov IG, Kudlay DA, Prodeus AP, et al. *Clinical immunology*. Krasnoyarsk: Polikor; 2020. p. 386 (In Russ.)]
21. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза. *Иммунология*. 2012;33(4):213–219 [Pinegin BV, Ivanov OL, Pinegin VB. The role of immune cells and cytokines in the development of psoriasis. *Immunologiya*. 2012;33(4):213–219 (In Russ.)]
22. Streilein JW, Grammer SF, Yoshikawa T, Demidem A, Vermeer M. Functional dichotomy between Langerhans cells that present antigen to naive and to memory/effector T lymphocytes. *Immunol Rev*. 1990;117:159–183. doi: 10.1111/j.1600-065x.1990.tb00572.x
23. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
24. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Васильева А.В. Аллергенсодержащие вакцины для специфической иммунотерапии. 2021;98(1):104–112 [Petrova SYu, Khlgatian SV, Berzhets VM, Vasileva AV. Allergy vaccines for specific immunotherapy. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(1):104–112 (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-11
25. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:1–15. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7
26. Eberting CL, Coman G, Blickenstaff N. Repairing a compromised skin barrier in dermatitis: leveraging the skin's ability to heal itself. *J Allergy Ther*. 2014;5:187. doi: 10.4172/2155-6121.1000187
27. Бурместер Г.Р., Пеццутто А. Наглядная иммунология. М.: Лаборатория знаний; 2018. с. 55–98 [Burmester GR, Pecutto A. *Visual immunology*. Moscow: Laboratoriya znanii; 2018:55–98 (In Russ.)]
28. Ковалева Ю.С., Ведлер А.А., Кожевникова П.Е. Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):513–518 [Kovaleva YuS, Vedler AA, Kozhevnikova PE. The role of ceramides in preserving the epidermal barrier. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(4):513–518 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201918041513
29. Альбанова В.И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(4):60–70 [Albanova VI. The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):60–70 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1220
30. Stalder JF, Tennstedt D, Deleuran M, Fabbrocini G, de Lucas R, Haftek M, et al. Fragility of epidermis and its consequence in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):1–18. doi: 10.1111/jdv.12509
31. Силина Л.В., Харахордина Ю.Е., Есипова Е.А., Карпова А.В. Оценка клинической эффективности поливитаминового репаративного препарата для местного применения в комплексной терапии экземы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021; 20(1):62–70 [Silina LV, Kharakhordina YuE, Esipova EA, Karpova AV. Clinical efficacy evaluation of a multivitamin combined reparative drug for local use in the complex therapy of eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(1):62–70 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20212001162
32. Карпова А.В. Оценка эффективности комплексной терапии волосяного лишая (фолликулярного поверхностного кератоза) с учетом этиопатогенеза заболевания. *Вестник постдипломного медицинского образования*. 2017;4:6–9 [Karpova AV. Effectiveness of complex therapy of keratosis follicularis (superficial follicular keratosis) subject to the etiopathogenesis of the disease. *Post-qualifying medical education herald*. 2017;4:6–9 (In Russ.)]
33. Касихина Е.И., Колбина М.С. Ретинол в коррекции возрастных изменений кожи: обзор клинической эффективности и безопасности. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(6):115–119 [Kasikhina EI, Kolbina MS. The use of retinol to correct age-related skin changes: a review of clinical effectiveness and safety. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014;12(6):115–9 (In Russ.)]
34. Kam RK, Deng Y, Chen Y, Zhao H. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development. *Cell Biosci*. 2012;2(1):11. doi: 10.1186/2045-3701-2-11
35. Еникеев А.Д., Комельков А.В., Аксельрод М.Е., Чевкина Е.М. Неканоническая активность ретиноевой кислоты как возможный механизм формирования резистентности злокачественных клеток к ретиноидной терапии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;10:43–50 [Enikeev AD, Komelkov AV, Aktselrod ME, Tchekkina EM. Non-canonical activity of retinoic acid as a possible mechanism of retinoid resistance in cancer therapy. *Rossijskij bioterapevtičeskij žurnal*. 2019;10:43–50 (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50
36. Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Банин В.В., Белоусова Т.А., Трунова Г.В. Радевит®Актив — поливитаминовая мазь для смягчения, питания и заживления кожи. *Ретиноиды. Альманах*. 2014;33:63–9 [Nozdrin VI, Lavrik OI, Banin VV, Belousova TA, Trunova GV. Radevit®Active — multivitamin ointment for softening, nourishing and healing the skin. *Retinoids. Al'manah*. 2014;33:63–69 (In Russ.)]
37. Ноздрин В.И., Конь И.Я., Гузев К.С., Волков Ю.Т. Фармакологическая активность ретинола пальмитата. *Ретиноиды. Альманах*. 2014;33:12–8 [Nozdrin VI, Kon IYa, Guzev KS, Volkov YuT. Pharmacological activity of retinol palmitate. *Retinoids. Al'manah*. 2014; 33:12–8 (In Russ.)]
38. Babamiri K, Nassab R. Cosmeceuticals: the evidence behind the retinoids. *Aesthet Surg J*. 2010;30(1):74–7. doi: 10.1177/1090820X09360704
39. Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39(1):56–55. doi: 10.1111/ics.12348
40. Кинаш М.И., Боярчук О.Р. Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования. *Вопросы питания*. 2020;89(3):22–32 [Kinash MI, Boyarchuk OR. Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Problems of nutrition*. 2020;89(3):22–32 (In Russ.)] doi: 10.24411/0042-8833-2020-10026
41. Tang XH, Gudas LJ. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:345–364. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130303
42. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzyk SR, Tristan GR, et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):366–373. doi: 10.1038/jid.2013.334
43. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(1):49–57. doi: 10.1111/jocd.12193
44. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar AM, Garg VK. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(4):344–355. doi: 10.4103/0378-6323.159928
45. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3):180–186. doi: 10.4161/derm.3.3.17534
46. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Тверь: ООО «И-

дательство «Триада»; 2020. С. 4–48 [Dedov II, Melnichenko GA, Pigarova EA, Dzeranova LC, Rozhinskaya LA, Troshina EA. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Textbook: Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists. Tver: OOO "Izdatel'stvo "Triada"; 2020: 4–48 (In Russ.)]

47. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Заплатников А.Л., Климов Л.Я., Пампура А.Н., Курьянинова В.А. и соавт. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020;2:29–37 [Zakharova IN, Maltsev SV, Zaplatnikov AL, Klimov LYa, Pampura AN, Kuryaninova VA, et al. Influence of vitamin D on the immune response of the organism. Pediatrics. Consilium Medicum. 2020;2:29–37 (In Russ.)] doi: 10.26442/26586630.2020.2.200238

48. Reichrath J, Schuler C, Seifert M, Zouboulis C, Tilgen W. The vitamin D endocrine system of human sebocytes. *Experimental Dermatology*. 2008;15(8):643–648. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00439b.x

49. Slominski AT, Kim TK, Shehabi HZ, Semak I, Tang EK, Nguyen MN, et al. In vivo evidence for a novel pathway of vitamin D metabolism initiated by P450scc and modified by CYP27B1. *FASEB J*. 2012;26(9):3901–3915. doi: 10.1096/fj.12-208975

50. Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-activation and inflammation. *Front Immunol*. 2020;11:1137. doi: 10.3389/fimmu.2020.01137

51. Thorsteinn L. Drug stability for pharmaceutical scientists. Amsterdam: Academic Press; 2014: P. 56. doi: 10.1016/C2012-0-07703-4

52. Stanizzi A, Bottoni M, Tartaglione C, Bolletta E, Benedetto G. Associated use of silicone-vitamin E gauzes and α -tocopherol acetate oil in healing of skin graft donor sites. *International Wound Journal* 2017;14(5):1–5. doi: 10.1111/iwj.12707

53. Malavolta M, Mocchegiani E. Molecular basis of nutrition and aging. Amsterdam: Academic Press; 2016: pp. 637–47. doi: 10.1016/C2014-0-00388-7

54. Wagner R, Piñón Hofbauer J, Wally V, Kofler B, Schmutz M, De Rosa L, et al. Epigenetic and metabolic regulation of epidermal homeostasis. *Experimental Dermatology*. 2021;30(3): doi: 30. 10.1111/exd.14305

55. Гузев К.С., Жучков С.А., Никитин В.Г. Исследование некоторых фармакокинетических показателей лекарственного средства Радевит®Актив. Научные ведомости. 2010;22(93):23–8 [Guzev KS, Zhuchkov SA, Nikitin VG. Investigation of some pharmacokinetic parameters of the drug Radevit®Aktiv. Nauchnye vedomosti. 2010;22(93):23–28 (In Russ.)]

56. Силина Л.В., Харакордина Ю.Е., Есипова Е.А., Карпова А.В. Клинические перспективы использования в коморбидной терапии ладонно-подошвенных кератодермий «Ретинола пальмитата», мазей «Радевит Актив» и «Уродерм». Вестник постдипломного медицинского образования. 2020;1:21–28 [Silina LV, Kharakhordina YuE, Esipova EA, Karpova AV. Clinical prospects for the use of palm-plantar keratoderma "Retinol palmitate", "Radevit Aktiv" and "Uroderm" in comorbid therapy. Post-qualifying medical education herald. 2020;1:21–8 (In Russ.)]

57. Клинические рекомендации. Ихтиоз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020. [Klinicheskie rekomendacii. Ihtioz. RODVK. 2020 (In Russ.)] https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ихтиоз%2008.10.2020.docx (26 June 2022)

58. Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа; 2022. с. 113–17 [Albanova VI, Petrova SYu. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2022:113–117 (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-6852-4-ATD-2022-1-168

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова; сбор и обработка материала — С.Ю. Петрова; написание текста — С.Ю. Петрова; редактирование — В.И. Альбанова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Stanislava Yu. Petrova, Vera I. Albanova; collection and processing of material — Stanislava Yu. Petrova; text writing — Stanislava Yu. Petrova; editing — Vera I. Albanova.

Информация об авторах

*Петрова Станислава Юрьевна — к.м.н., адрес: Россия, 111123, г. Москва, улица Плеханова, д. 2/46, строение 5; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Альбанова Вера Игоревна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Information about the authors

*Stanislava Yu. Petrova — Cand. Sci. (Med.); address: 2/46 bldg 5 Plekhanova street, 111123 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Vera I. Albanova — MD, Dr. Sci. (Med.); Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 09.03.2022

Принята к публикации: 25.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 09.03.2022

Accepted: 25.05.2022

Published: 15.06.2022