

<https://doi.org/10.25208/vdv1375>



Основные эффекты воздействия ретинола пальмитата на структуры кожи и принципы его применения в дерматологической практике

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

¹ АО «Ретиноиды», Балашиха, Россия

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Витамин А и его синтетические аналоги используют при лечении многочисленных кожных заболеваний. Основные геномные эффекты натуральной формы витамина А ретинола пальмитата связаны с его активным метаболитом полностью транс-ретиноевой кислотой и компенсированы несколькими ограничительными механизмами. Многочисленными исследованиями доказано, что ретинол стимулирует пролиферацию кератиноцитов базального слоя эпидермиса и эндотелиальных клеток, а также активирует дермальные фибробласты к синтезу белков внеклеточного матрикса дермы. В результате происходит утолщение эпидермиса, усиливаются механическая прочность кожи и гидратирующая способность дермы, оказывается положительное влияние на ангиогенез. Обнаружена способность ретинола усиливать способность к адгезии эндотелиальных клеток и лейкоцитов, регулировать процессы ороговения и салоотделения. Витамин А также является мощным антиоксидантом. Ретинола пальмитат используется как основной или вспомогательный препарат для лечения большого спектра дерматозов. Принцип применения основан на клинических исследованиях и подтвержден существующими экспериментальными данными. В лечении придерживаются следующего алгоритма. Если ретинола пальмитат необходим для улучшения эпителизации и укрепления эпидермального барьера, необходимо использовать средние терапевтические дозы. Для лечения нарушений процессов ороговения в зависимости от тяжести патологического состояния применяют средние и высокие терапевтические дозы препарата. Нарушение процессов салоотделения и выраженный гиперкератоз лучше поддаются лечению высокими терапевтическими дозами. Следует отметить, что клинические проявления преимущественно регрессируют под действием витамина А в дозах, не приводящих к появлению признаков токсичности препарата.

Ключевые слова: ретинола пальмитат; полностью транс-ретиноевая кислота; акне; наследственные болезни ороговения

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

В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». К.В. Ноздрин является директором АО «Ретиноиды».

К.С. Гузев является ведущим сотрудником отдела обеспечения качества и уполномоченным лицом по выпуску в гражданский оборот лекарственных средств в АО «Ретиноиды».

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

Для цитирования: Петрова С.Ю., Альбанова В.И., Ноздрин К.В., Гузев К.С. Основные эффекты воздействия ретинола пальмитата на структуры кожи и принципы его применения в дерматологической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):6–17. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1375>



Main effects of retinol palmitate on skin structures and the technology of its use in dermatological practice

© Stanislava Yu. Petrova^{1,2*}, Vera I. Albanova³, Konstantin V. Nozdrin¹, Konstantin S. Guzev¹

¹ Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids", Balashikha, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky (MONIKI), Moscow, Russia

Vitamin A and its synthetic analogues are used in the treatment of numerous skin diseases. The main genomic effects of the natural form of vitamin A (retinol palmitate) are associated with its active metabolite all-trans-retinoic acid and are compensated by several restrictive mechanisms. Numerous studies have proved that retinol stimulates the proliferation of keratinocytes of the basal layer of the epidermis and endothelial cells, and also activates dermal fibroblasts to synthesize proteins of the extracellular matrix of the dermis. As a result, the thickening of the epidermis, increases the mechanical strength of the skin and the hydrating ability of the dermis, angiogenesis increase. The ability of retinol to enhance the adhesion of endothelial cells and leukocytes, regulate the processes of keratinization and sebum secretion was found. Vitamin A is also a powerful antioxidant. Retinol palmitate is used as the main or auxiliary drug for the treatment of a wide range of dermatoses. The principle of application is based on clinical studies and confirmed by existing experimental data. In the treatment, the following algorithm is followed. If retinol palmitate is necessary to improve epithelialization and strengthen the epidermal barrier, medium therapeutic doses should be used. For the treatment of disorders of keratinization processes, depending on the severity of the pathological condition, medium and high therapeutic doses of the drug are used. Violation of the processes of sebum secretion and severe hyperkeratosis respond better to treatment at high therapeutic doses. It should be noted that many skin clinical manifestations mostly regress under the action of vitamin A in doses that do not lead to the appearance of signs of toxicity of the drug.

Keywords: retinol palmitate; all-trans-retinoic acid; acne; hereditary keratinization disorders

Conflict of interest: 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. Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC. Konstantin V. Nozdrin is the director of "Retinoids" JSC. Konstantin S. Guzev is the leading employee of the quality assurance department and an authorized person for the release of medicines into civil circulation in "Retinoids" JSC.

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

For citation: Petrova SYu, Albanova VI, Nozdrin KV, Guzev KS. Main effects of retinol palmitate on skin structures and the technology of its use in dermatological practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):6–17.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1375>



Введение

Витамин А и его синтетические аналоги наиболее часто применяются в дерматологии и занимают одно из ведущих мест в косметологии. Способность витамина А и его производных помогать в лечении многих наследственных дерматозов уникальна и бесспорна [1–3].

Термин «витамин А» используется для любого соединения, обладающего биологической активностью ретинола (эфиры ретинола, ретинол, ретиналь, ретиновая кислота, а также окисленные и конъюгированные формы как ретинола, так и ретиналя). Они имеют физиологические, естественные для организма метаболические пути и содержат в своей химической структуре шестичленное кольцо (β -ионон) и изопреноидную боковую цепь с концевой группой, которая наиболее реактивна [4].

Ретинола пальмитат является натуральной формой витамина А и содержится в продуктах животного происхождения, прежде всего в печени рыб, крупного рогатого скота, свиньи и молочных продуктах, в меньшей степени в яичном желтке. В продуктах растительного происхождения находятся каротиноиды: α -, β - и γ -каротины и β -криптоксантин — метаболические предшественники витамина А [1, 2].

Ретинола пальмитат оказывает воздействие прежде всего на быстро обновляющиеся эпителиальные ткани не только кожи, но и кишечника, легких. Сфера его влияния затрагивает иммунную систему. С помощью витамина А формируется зрительный пигмент родопсин. Ретинол поддерживает репродуктивную функцию организма, а именно выработку гормонов яичников, овогенез, оплодотворение и имплантацию яйцеклетки у женщин, функцию клеток Сертоли и клеток Лейдига, сперматогенез у мужчин. Он необходим для нормального эмбриогенеза, и без него невозможны постнатальный рост и развитие организма. Наконец, витамин А необходим для регуляции синаптической пластичности в областях мозга, участвующих в обучении и памяти, таких как гиппокамп [5–9].

Доза ретинола пальмитата рассчитывается в международных единицах биологической активности (МЕ). Необходимость введения такой единицы измерения связана с тем, что многие вещества обладают А-витаминной активностью, но при разных концентрациях препарата. МЕ дают возможность сравнить их, чтобы разные химические соединения или лекарственные препараты с одинаковым фармакологическим эффектом содержали одинаковое количество МЕ и обеспечивали гарантированный фармакологический эффект. Точное значение МЕ устанавливается международным соглашением Комитета биологической стандартизации при Всемирной организации здравоохранения [10]. Определение МЕ витамина А проводили с помощью биологического метода. Животных (чаще всего крысят) переводили на искусственную диету, не содержащую витамина А. При появлении у них признаков авитаминоза А им добавляли в пищу исследуемый ретиноид. Доза вещества, обеспечивающая прирост массы тела крысенка на 1 г в сутки, и была принята за МЕ [11].

Суточная потребность в витамине А в норме в среднем составляет: для детей до 1 года — 1650 МЕ, 1–6 лет — 3300 МЕ, с 7 лет и старше — 5000 МЕ; у беременных женщин — 6600 МЕ и кормящих — 8250 МЕ. В условиях Крайнего Севера дозы для детей, а также для беременных и кормящих женщин повышаются

на 50%. Следует отметить, что здоровый человек, находящийся на сбалансированном питании, не нуждается в дополнительном введении витамина А [12, 13].

К дефициту витамина А приводят:

- Несбалансированное питание. Гиповитаминоз возникает у пациентов, в рационе которых мало продуктов, содержащих витамин А и каротин. Для усвоения соединения также необходимо достаточное количество жиров в химусе [7, 12].
- Усиленный расход витамина А. Повышенная потребность в ретиноидах наблюдается при значительных физических нагрузках, длительном воздействии очень низкой или высокой температуры окружающей среды, хроническом стрессе, тиреотоксикозе. В увеличении ежедневной дозы ретинола нуждаются беременные, кормящие матери и лица, страдающие онкологическими и другими тяжелыми заболеваниями [6, 9].
- Энтеропатии. У больных, страдающих кишечными энзимопатиями, панкреатитом, возникает дефицит ферментов, необходимых для расщепления ретиноловых эфиров и каротиноидов. Кроме того, транспорт витамина в энтероциты нарушается при синдроме раздраженного кишечника, других заболеваниях тонкой кишки [13].
- Гепатобилиарная патология. К развитию гиповитаминоза приводят болезни, вызывающие билиарный стаз, при котором уменьшается поступление желчи, необходимой для всасывания витамина. При гепатитах, фиброзе, циррозе печени страдает депонирующая функция органа и снижается выработка белков, необходимых для транспорта ретинола [13].

Дефицит витамина А наиболее часто встречается в развивающихся странах с низким уровнем жизни и чаще всего регистрируется в странах Африки, в Индии, Индонезии, Бразилии [4, 9, 14].

На сегодняшний день наука далеко продвинулась в изучении механизмов воздействия ретинола в целом на организм и в частности на клетку. Однако и вопросов, еще не исследованных, остается достаточно много. Это прежде всего связано с многочисленными метаболитами, которые образуются из витамина А в организме, а также с широким спектром геномных и внегеномных воздействий этих метаболитов на различные клеточные структуры [2, 4, 9].

Несмотря на обилие ретиноидов в международном арсенале, на российском рынке представлено только несколько пероральных препаратов этой группы, а именно ретинола пальмитат, ретинола ацетат, изотретиноин, а также капсулы, содержащие ретинола ацетат/пальмитат и токоферола ацетат. Механизмы действия ретинола пальмитата и ретинола ацетата на организм очень сходны. Однако если говорить о масляных растворах данных препаратов, то наиболее безопасным является ретинола пальмитат [15]. Ретинола ацетат, производимый в капсулах, трудно дозировать в педиатрической практике, как, впрочем, и капсулы, содержащие ретинола ацетат/пальмитат и токоферола ацетат.

Метаболизм ретинола пальмитата и выработка полностью транс-ретиновой кислоты

Ретинола пальмитат должен быть гидролизован в ретинол в просвете тонкой кишки, эмульгирован и включен в липидные мицеллы, прежде чем ретинол сможет всасываться в слизистую оболочку. Несколь-

ко гидролаз, присутствующих в соке поджелудочной железы или расположенных на щеточной кайме энтероцитов двенадцатиперстной кишки и тощей кишки, способствуют гидролизу ретинола пальмитата. Для достижения максимальной эффективности эти процессы требуют адекватного количества солей желчи и небольшого количества пищевых жиров. В энтероците ретинол вновь этерифицируется до эфиров ретинола (преимущественно до ретинола пальмитата). В составе хиломикронных эфиров ретинола поступают в лимфатические сосуды из кишечника. Общая эффективность всасывания ретинола в кишечнике довольно высока, примерно 70–90%, и не подвергается значительному снижению при увеличении потребления витамина А. Эффективность усвоения витамина А снижается у пациентов с белково-энергетической недостаточностью, и на нее может отрицательно повлиять дефицит витамина Е и цинка [2, 4, 6].

60–80% витамина А (преимущественно в виде ретинола пальмитата), поступающего в организм, депонируется в печени в клетках Ито, а 20–40% — в периферических органах: скелетной мускулатуре, сердце, жировой ткани, молочной железе, костях, коже, почках и легких. Запасы ретинола мобилизуются в периоды его нехватки. Ретинол в печени также может окисляться до ретиноевой кислоты и опосредовать благодаря интенсивным ферментативным возможностям печени образование из него множества как неактивных, так и активных метаболитов (например ретиноил-бета-глюкуронид), эффекты которых и механизмы действия в организме еще не изучены [4, 16, 17]. Около 25–33% ретинола, всасываемого в кишечнике, доставляется в другие ткани, кроме печени, с помощью остатков хиломикронных. Большая же часть ретинола поступает в кровотоки из депонирующих клеток после гидролиза в комплексе с ретинолсвязывающим белком 4 (РСБ). В крови к комплексу присоединяется еще один белок — транстиретин [4, 18].

Внутриклеточный метаболизм витамина А

На клетках-мишенях существует рецептор к ретинолсвязывающему белку STRA6 [2, 4, 6]. После связывания комплекса ретинол–ретинолсвязывающий белок с STRA6 в клетку поступает только непосредственно ретинол [2]. Там он связывается с клеточными ретинолсвязывающими белками 1-го и 2-го типов (КРСБ) и либо повторно этерифицируется ретинолацилтрансферазой (РАТ), либо проходит ряд последовательных преобразований вначале в ретиналь с помощью ретинолдегидрогеназы (реакция обратима), а затем в ретиноевую кислоту с помощью ретинальдегидрогеназы (реакция необратима). КРСБ может предотвращать неспецифическое окисление внутриклеточного ретинола, иммобилизовать внутриклеточный ретинол для хранения и действовать как белок-носитель для представления ретинола соответствующей ретинолдегидрогеназе для окисления или РАТ для этерификации [4, 19, 20]. Ретиноевая кислота в клетке существует в виде трех изомеров: полностью транс-ретиноевая кислота (третиноин), 9-цис-ретиноевая (алитретиноин) и 13-цис-ретиноевая кислоты (изотретиноин), свободно переходящих друг в друга. Полностью транс-ретиноевая кислота является наиболее активной формой витамина А [18]. Взаимодействуя с клеточным белком, связывающим ретиноевую кислоту (КБСРК), она поступает

в ядро, где и оказывает свое геномное влияние на клетку, приводя к синтезу многочисленных белков. Избыток ретиноевой кислоты окисляется в неактивную форму с помощью ферментов из семейства цитохрома P450 (Cytochrome Protein, CYP26A1, CYP26B1 и CYP26C1), а рецептор RAR инактивируется (фосфорилируется) или деградирует в протеосомах [2, 4, 5] (рис. 1).

Эффекты воздействия ретинола на клетку компенсированы несколькими ограничительными механизмами: ферментативными возможностями клетки преобразовывать ретинол в ретиноевую кислоту и при его избытке запасать его в клетке в виде полностью-транс-ретиноловых эфиров, а также способность окислять ретиноевую кислоту до неактивной формы с помощью P450. При поступлении в клетку непосредственно ретиноевой кислоты основной ограничительный механизм, а именно депонирование ретиноловых эфиров в клетке, отсутствует. В результате ее воздействие на клетку более жесткое, чем у ретинола, что приводит как к более выраженным лечебным, так и к более выраженным токсическим эффектам [19].

Основные эффекты ретиноевой кислоты связаны с ее геномными влияниями. Рецептор ретиноевой кислоты — это гетеродимер, состоящий из двух белковых субъединиц — RAR и RXR. Они относятся ко второму типу ядерных рецепторов, для которых характерно постоянное присутствие в ядре в комплексе с белком-репрессором. Рецептор RAR-RXR — это функциональный макромолекулярный рецепторный комплекс, образованный двумя белками, которые связывают ретиноевую кислоту, регуляторы транскрипции и ДНК для регулирования синтеза белков [2, 21]. Рецептор RAR активируется полностью транс-ретиноевой кислотой и 9-цис-ретиноевой кислотой, RXR — 9-цис-ретиноевой кислотой. Существуют и другие лиганды, отличные от ретиноевых кислот, для активации RXR. Примером являются полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты — докозагексаеновая и арахидоновая [2, 4, 18]. Связывание транс-ретиноевой кислоты с рецептором RAR приводит к высвобождению корепрессорного комплекса и ассоциации с белками-коактиваторами. Вследствие данного процесса происходят транскрипция нижестоящих генов-мишеней и, в конечном счете, изменения в клеточной функции. RARs включают 3 подтипа — альфа, бета и гамма (RAR α , RAR β и RAR γ), причем в эпидермисе в 90% в связи с ретиноевой кислотой участвует RAR γ . RXRs также встречаются в трех подтипах — альфа, бета и гамма (RXR α , RXR β и RXR γ), из которых в эпидермисе в 90% в связи участвуют RXR α [9, 18, 19]. Таким образом, ретиноевая кислота регулирует многие гены, связанные с клеточным циклом и запрограммированной гибелью клеток. Помимо прямого геномного влияния она может оказывать вмешательство в передачу сигналов других факторов транскрипции [18, 19] (см. рис. 1).

Воздействие ретинола на клетки кожи

Активная форма ретинола — ретиноевая кислота оказывает разностороннее воздействие на клетки эпидермиса и дермы. Наиболее известный эффект витамина А — регуляция пролиферации. Многочисленными исследованиями доказано, что ретинол стимулирует пролиферацию кератиноцитов базального слоя эпидермиса и эндотелиальных клеток, а также активирует дермальные фибробласты к синтезу

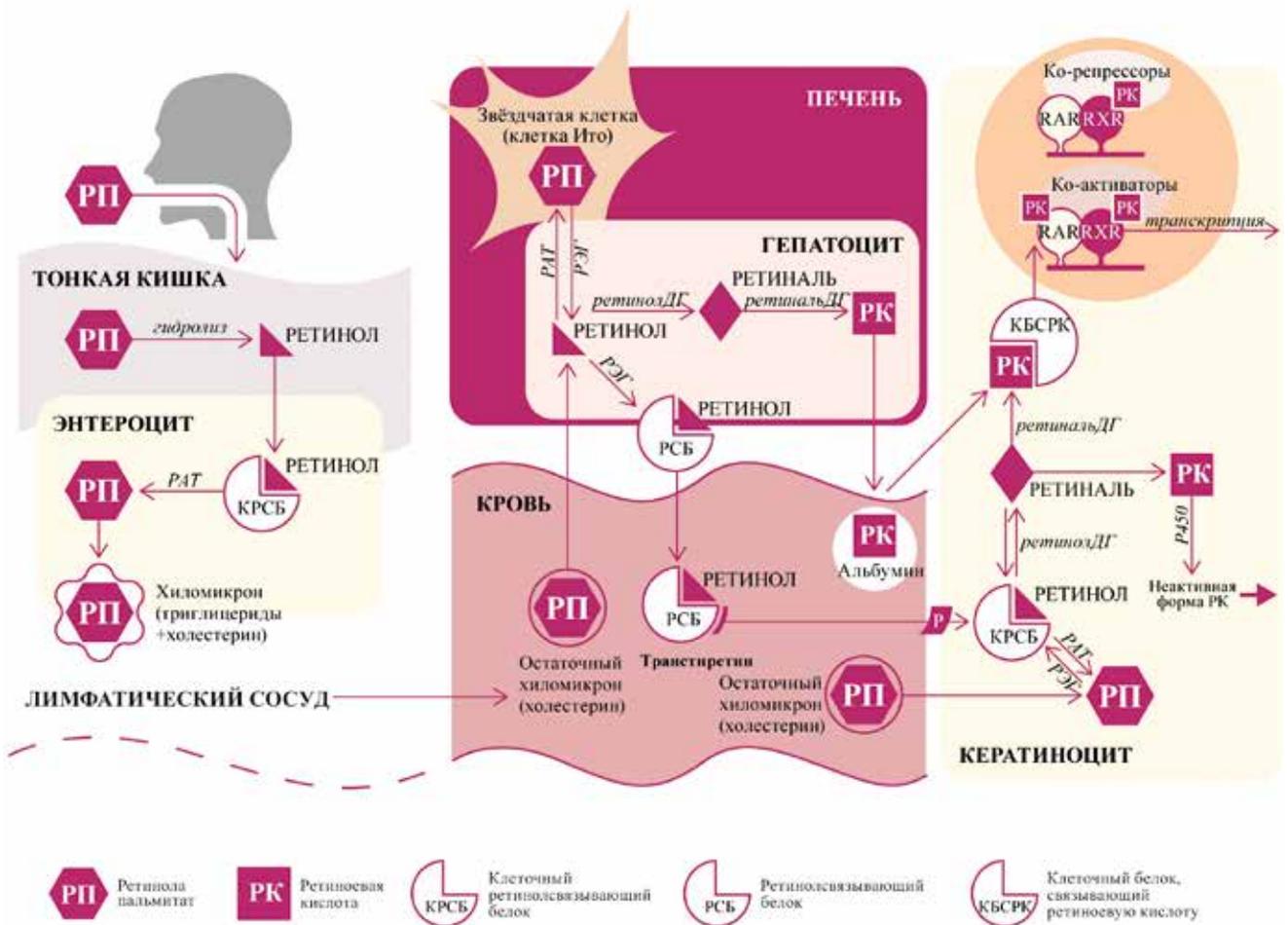


Рис. 1. Внеклеточный и внутриклеточный метаболизм ретинола пальмитата. Ретинола пальмитат (РП) гидролизуется до ретинола в просвете тонкой кишки и поступает в энтероцит. В энтероците ретинол вновь эстерифицируется до эфиров ретинола (преимущественно до РП). Эфиры ретинола (преимущественно РП) в составе хиломикронов из кишечника транспортируются через лимфатические пути и затем через кровеносную систему с остатками хиломикронов — в печень. Внутри гепатоцитов эфиры ретинола гидролизуются до ретинола, связываются с ретинолсвязывающим белком (РСБ) и транстиретином и транспортируются кровью к клеткам-мишеням. Если ретинол не нужен, он хранится в звездчатых клетках печени в форме ретиноловых эфиров (преимущественно РП). Ретиноиды достигают клеток-мишеней в основном в виде ретинола в комплексе с РСБ, но также в клетки попадают эфиры ретинола, переносимые остатками хиломикронов, а также полностью транс-ретиноевая кислота (РК), связанная с альбумином. В кератиноците ретинол сначала окисляется до ретиналя, а затем до РК, которая доставляется клеточным белком, связывающим ретиноевую кислоту (КБСРК), в ядро, где активирует RAR-RXR. Условные обозначения: РП — ретинола пальмитат; РК — ретиноевая кислота; Р — рецептор к ретинолсвязывающему белку; КРСБ — клеточный ретинолсвязывающий белок; ПАТ — ретинолацилтрансфераза; ретинолДГ — ретинолдегидрогеназа; ретинальДГ — ретинальдегидрогеназа; РЭГ — ретинилэфиргидролаза

Fig. 1. Extracellular and intracellular metabolism retinol palmitate. Retinol palmitate (RP) is hydrolyzed to retinol in the lumen of the small intestine and enters the enterocyte. In the enterocyte, retinol is again esterified to retinol esters (mainly to RP). Retinol esters (mainly RP) in the composition of chylomicrons are transported from the intestine through the lymphatic pathways and then through the circulatory system with the chylomicron remnants to the liver. Inside the hepatocytes, retinol esters are hydrolyzed to retinol and bound to retinol-binding protein (RBP) and transthyretin and transported by the blood to target cells. If retinol is not needed, it is instead stored in liver stellate cells in the form of retinyl esters (mostly RP). Retinoids reach target cells mainly in the form of retinol in complex with retinol-binding protein, but retinol esters carried by chylomicron remnants, as well as completely trans-retinoic acid bound to albumin also enter the cells. In keratinocytes, retinol is first oxidized to retinal, and then to all-trans-retinoic acid, which is delivered by cellular retinoic acid-binding protein (KBRP) to the nucleus, where it activates RAR-RXR. Note: РП — retinol palmitate; РК — retinoic acid; Р — retinol-binding protein receptor; КРСБ — cellular retinol-binding protein; ПАТ — retinol acyltransferase; ретинолДГ — retinol dehydrogenase; ретинальДГ — retinal dehydrogenase; РЭГ — retinyl ether hydrolase

белков внеклеточного матрикса кожи: коллагена I и III типов, фибронектина и эластина, гликозаминогликанов [22, 23]. Кроме того, было доказано, что ретинол играет важную роль в блокировании активности коллагеназы, таким образом предотвращая деградацию коллагена. Обнаружена способность ретинола влиять и усиливать способность к адгезии эндотелиальных клеток и лейкоцитов. Как следствие этих воздействий происходит утолщение эпидермиса, усиливаются механическая прочность кожи и гидратирующая способность кожи, оказывается

положительное влияние на ангиогенез. За счет двойных связей ретинола пальмитат регулирует окислительно-восстановительные процессы, легко окисляясь в составе мембран, изменяет их проницаемость и биосинтез компонентов мембран, оберегая клетки от кислород-зависимых типов апоптоза [1, 5, 6, 22].

Все вышеизложенное делает ретинола пальмитат одним из средств, усиливающих регенераторные способности кожи, а также позволяет широко использовать его в косметике в качестве вещества, замедляющего старение кожи. Антивозрастные эффекты ретинола

включают также ингибирование УФ-индукции матриксных металлопротеиназ [5, 6, 19, 22, 23].

Многие эффекты витамина А носят дозозависимый характер. Высокие дозы ретинола пальмитата способствуют снижению салоотделения. Данное обстоятельство связано с тем, что число митозов в себоцитах под действием витамина А увеличивается, но они не успевают накопить достаточное количество липидов, прежде чем погибнуть (таблица) [1].

Интересна и мало изучена регуляция ретинола пальмитатом процессов ороговения. Наиболее старая теория основана на постулате о задержке терминальной дифференцировки кератиноцитов под действием ретинола. По-видимому, это происходит на уровне зернистого слоя эпидермиса. Морфологическим проявлением данного процесса является его утолщение (гранулез). Благодаря этому клетки могут дольше синтезировать продукты дифференцировки, например, такие как кератогиалин, и достигать полноценного созревания [1, 24, 25]. Более новые данные позволяют предполагать, что под действием активного метаболита ретинола пальмитата (ретиноевой кислоты) происходит «модифицирование процессов кератинизации», а именно ингибирование одних и усиление экспрессии других генов, ответственных за дифференцировку. Косвенно на это указывает и то, что ретиноевая кислота по-разному воздействует на разные типы клеток. Она может действовать как ингибитор или индуцирующий фактор основных клеточных процессов. Известно и доказано на сегодняшний момент, что ретиноевая кислота участвует в регуляции 3346 генов, присутствующих в хромосомах [26, 27]. Сообщалось о различном влиянии ретиноидов на пролиферацию и апоптоз в зависимости от зрелости клеток, а также в зависимости от того, нормальные это или патологические клетки, и, наконец, от условий проведения эксперимента (*in vitro* или *in vivo*). Возможно, что при разных патологических поломках в генах, ответственных за терминальную дифференцировку кератиноцитов, ретиноевая кислота может проявлять разные эффекты на клеточный геном в зависимости от исходящих внеклеточных и внутриклеточных сигналов. Необходимы дополнительные исследования, которые требуют условий *in vivo*,

и на группах пациентов с наследственными болезнями ороговения, чтобы подтвердить или опровергнуть данную гипотезу [26–29]. И какие бы теории ни выдвигались, доказанным является тот факт, что под действием ретинола пальмитата происходит улучшение состояния рогового слоя эпидермиса, проявляющееся в снижении трансэпидермальной потери воды. Его высокие дозы способствуют усилению отшелушивания верхней части рогового слоя эпидермиса, что наиболее благоприятно для лечения гиперкератоза (таблица) [1, 26].

Ретинола пальмитат обладает противоопухолевой активностью в отношении развития эпителиальных опухолей различной органной локализации. Эффекты эти в большей степени профилактические, нежели лечебные. Прежде всего это связано с тем, что ретиноевая кислота за счет негеномной или неканонической активности активирует регуляторные белки и сигнальные пути, включая протеинкиназы, известные своим участием в канцерогенезе и опухолевой прогрессии. Введение в организм повышенных доз ретинола значительно снижает канцерогенный эффект полициклических ароматических углеводородов в отношении эпителиальных тканей. Известно, что прием ретинола в значительной степени связан со снижением риска развития меланомы [1, 18, 19, 30].

Ретинола пальмитат и иммунные реакции в организме

Ретинола пальмитат наиболее известен как «противоинфекционный» витамин. Он оказывает множество иммуностимулирующих эффектов: усиливает миелопоэз, увеличивает пролиферацию и активность Т-цитотоксических лимфоцитов, фагоцитоз и секрецию иммуноглобулинов А, G, интерферона; стимулирует активность компонентов комплемента, пропердина при инфекционных заболеваниях; оберегает иммунные клетки от кислород-зависимых типов апоптоза. Важным является и тот факт, что даже в малых дозах витамин А способен стимулировать цитотоксичность, опосредованную Т-клетками. Данные эффекты позволяют с успехом использовать ретинола пальмитат в комплексном лечении таких инфекционных заболеваний, как корь, пневмония, дизентерия, трахеит, бронхит, ОРВИ и даже туберкулез кожи [1, 12, 18, 31, 32].

Таблица. Дозозависимое действие ретинола пальмитата [1, 12, 17, 38]
Table. Dose-dependent effect of retinol palmitate [1, 12, 17, 38]

	Низкие дозы до 1000 МЕ/кг в сутки у детей (до 50 000 МЕ в сутки у взрослых)	Средние дозы от 1000 до 5000 МЕ/кг в сутки у детей (50 000–250 000 МЕ в сутки у взрослых)	Высокие дозы от 5000 МЕ/кг в сутки у детей (от 250 000 МЕ в сутки у взрослых)
Пролиферация/регенерация	+	+++	+++
Снижение салоотделения	–	+	+++
Моделирование и торможение терминальной дифференцировки	–	++	+++
Отшелушивание и нарушение межклеточных контактов, апоптоз	–	-/+	+++
Тератогенность	Не более 6600 МЕ в сутки	++++	++++
Токсичность	–	~ более 3600 МЕ/кг в сутки	++

Проводятся исследования по возможности применения витамина А при лечении SARS-CoV-2 с обнадеживающими результатами. Результаты научных работ показывают, что механизмы действия витамина А против SARS-CoV-2 включают усиление иммунных реакций, ингибирование воспалительной реакции и биологических процессов, связанных с активными формами кислорода. Доказано, что полностью транс-ретиноевая кислота проявляет мощную противовирусную активность против всех вариантов SARS-CoV-2 [20, 32].

Без витамина А невозможно формирование иммунологической толерантности к непатогенным чужеродным белковым молекулам, а также к бактериям-комменсалам. На сегодняшний день известно, что дифференцировка и пролиферация Т-регуляторных клеток в кишечнике требуют присутствия ретиноевой кислоты. Субпопуляции данных лимфоцитов поддерживают устойчивый гомеостаз в кишечнике в отношении микробиоты и пищевых компонентов и подавляют воспалительные реакции [18, 33]. В исследовании также отмечено, что присутствие ретиноевой кислоты способствует подавлению дифференцировки Т-хелперов в Th17 в ответ на стимуляцию клеток кожи и сальных желез *Cutibacterium acnes* [34].

Применение ретинола пальмитата при лечении кожных заболеваний

В современной международной практике для лечения пациентов используют несколько поколений ретиноидов. Ретиноиды представляют собой класс соединений, полученных из витамина А или имеющих структурное и/или функциональное сходство с витамином А [35].

1-е поколение — неароматические ретиноиды (витамин А): ретинол и его эфиры, которые нашли широкое применение в лечении кожной патологии. Так, известно, что ретинола пальмитат применяют в терапии мультифакториальных (псориаз, атопический дерматит вне обострения) заболеваний; нарушений салоотделения (себорея, акне); нарушений процессов ороговения (роговая экзема, лейкоплакия, наследственные болезни ороговения); нуждающихся в усиленной регенерации (ожоги, раны, отморожения, буллезный эпидермолиз, доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли). К первому поколению относятся также активные формы ретинола — третриноин, изотретриноин, алитретриноин. Первые два используют прежде всего для лечения акне, а алитретриноин с успехом применяют в терапии саркомы Капоши и тяжелых форм экземы [4, 15, 18, 36].

2-е поколение — моноароматические ретиноиды: этретинат и ацитретин наиболее эффективны при лече-

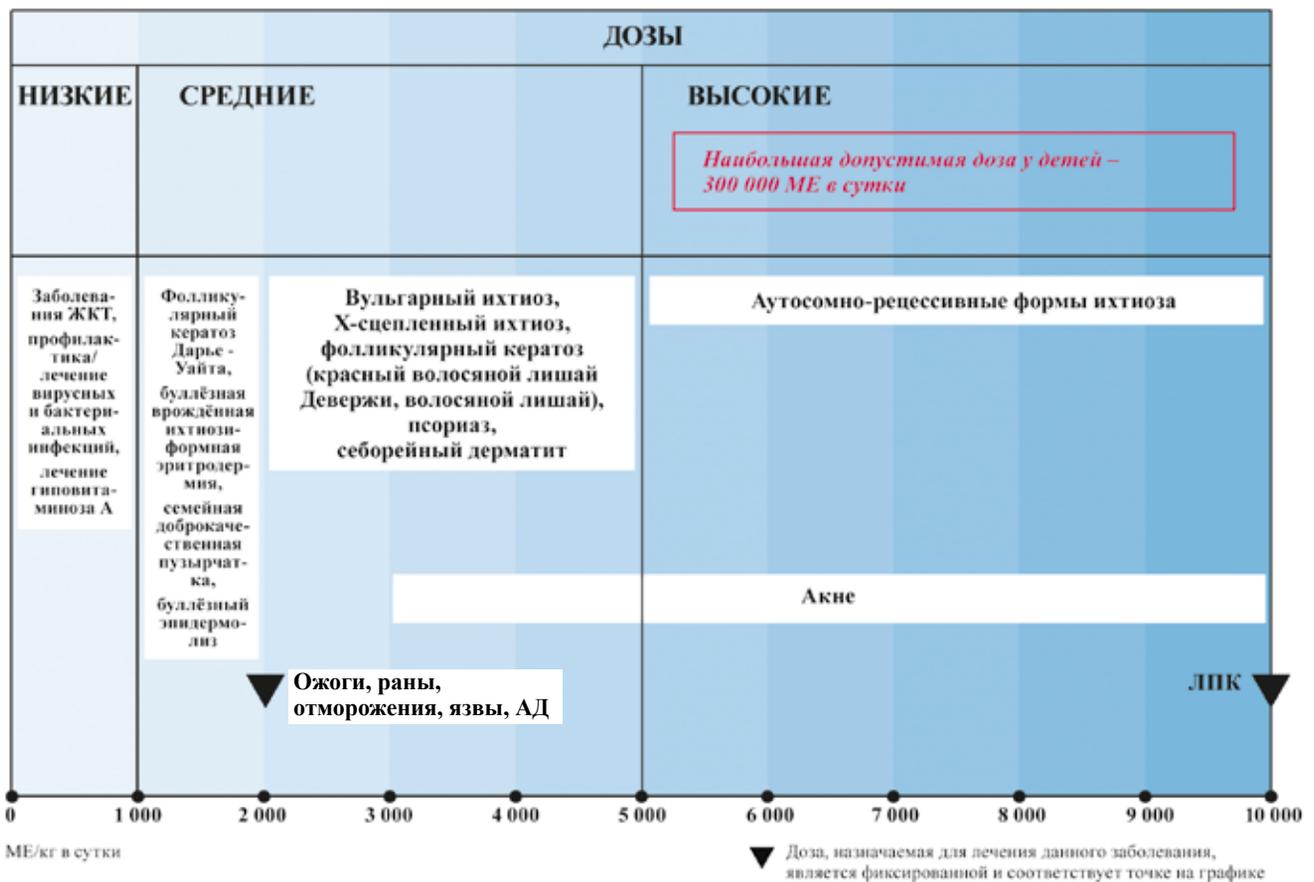


Рис. 2. Технология применения ретинола пальмитата в детской и подростковой дерматологической практике. Масса тела подростка не должна превышать 50 кг. При более высоком весе пациента следует пользоваться дозировками, предназначенными для взрослой возрастной группы. Условные обозначения: АД — атопический дерматит; ЛПК — ладонно-подошвенные кератодермии

Fig. 2. Technology of retinol palmitate use in pediatric and adolescent dermatological practice. The body weight of a teenager should not exceed 50 kg. With a higher patient weight, dosages intended for the adult age group should be used. Note: АД — atopic dermatitis; ЛПК — palmar-plantar keratoderma

нии болезней ороговения, а топический мотретирид — при акне [2, 18, 19, 36].

3-е поколение — полиароматические ретиноиды. Они избирательно связывают те или иные рецепторы ретиноидов. Их действие менее разностороннее и более узконаправленное. К ним причисляют тазаротен, который используют в лечении псориаза и акне, бексаротен — в лечении Т-лимфомы, адапален — в лечении акне [2, 18, 19, 36].

4-е поколение — гетероциклические соединения. К ним относят трифаротен — первый селективный агонист RAR γ , предназначенный для лечения акне и депигментации кожи, и пираноны. Последние еще не вошли в медицинскую практику и находятся на стадии исследований. Известно, что эти вещества будут иметь узконаправленный спектр применения в профилактике старения кожи [18, 19, 36, 37].

Отличительной особенностью 2-го поколения ретиноидов является то, что они с химической точки зрения не «истинные» ретиноиды, поскольку не содержат в своей структуре ядра витамина А (β -иона), не родственны организму человека и не включаются в метаболические пути витамина А, хотя и обладают биологическими эффектами, свойственными ретинолу. 3-е и 4-е поколения ретиноидов отличаются от витамина А не только по формуле, но и по многим параметрам биологической активности из-за избирательного воздействия на ядерные рецепторы, так что во многих литературных источниках такие вещества называют ретиноидоподобными соединениями или веществами с А-витаминоподобной активностью [36].

Надо отметить, что российская дерматология сделала достаточно много для внедрения в практическую медицину ретинола пальмитата. В Центральном кожно-венерологическом институте (ныне ГНЦДК) и в городской клинической больнице № 14 им. В.Г. Короленко под руководством профессора В.Н. Мордовцева были исследованы и пролечены группы больных с различными дерматозами, в том числе и уникальные группы с наследственными болезнями ороговения. В результате были подобраны схемы лечения и дозы ретинола пальмитата, подходящие для эффективной терапии того или иного заболевания [12, 38].

Показаниями к системной терапии витамином А являются распространенные высыпания; тяжелые формы дерматозов; поражение помимо кожи ногтей пластинок и волос; неэффективность местной терапии; затрудненность самостоятельной местной терапии (локализация высыпаний в средней части спины, необходимость обработки стоп при заболеваниях позвоночника и т. д.); настойчивое желание больного при отсутствии противопоказаний [12, 38].

Следует помнить, что у лиц с почечной недостаточностью и нарушением функции печени и поджелудочной железы можно применять только наружные средства на небольшие по площади участки кожи. Им следует отдать предпочтение также при выраженном ожирении, сердечной недостаточности II–III ст., алкоголизме и у лиц пожилого возраста. При назначении препарата женщинам следует убедиться в использовании ими надежной контрацепции. Препарат в средних и высоких терапевтических дозах не назначают женщинам, планирующим беременность, беременным и кормящим грудью [12].

Как правило, возможность появления признаков токсичности определена на дозах длительного потре-

бления витамина А в количестве 25 000–33 000 МЕ в день у взрослого человека [13]. Однако для препаратов на масляной основе (эфиры ретинола) согласно данным последнего метаанализа (291 случай) порог этот, возможно, существенно выше. В исследовании доказано, что хронический гипervитаминоз А у взрослого человека индуцируется после ежедневного длительного приема 2 мг ретинола/кг в препаратах на масляной основе [39]. 1 мг ретинола пальмитата соответствует 1817 МЕ. Соответственно при лечении многих кожных заболеваний ретинола пальмитатом в дозе, не превышающей 3634 МЕ/кг в сутки, скорее всего, невозможно сформировать клинические признаки хронических токсических реакций у пациентов. Безусловно, это правило действует лишь при условии, что у пациента не выявлено до лечения нарушений в работе печени и почек (таблица) [12, 39].

Принцип применения ретинола пальмитата в дерматологической практике

Ретинола пальмитат используется как основное или вспомогательное средство в комплексной терапии достаточно большого спектра дерматозов. Принцип применения основан непосредственно на клинических исследованиях и подтвержден существующими экспериментальными данными [1, 12, 24]. В лечении придерживаются следующего алгоритма. Если ретинола пальмитат необходим для улучшения эпителизации и укрепления эпидермального барьера, необходимо использовать средние терапевтические дозы. Для лечения нарушений процессов ороговения в зависимости от тяжести патологического состояния используют средние и высокие терапевтические дозы. Нарушение процессов салоотделения и выраженные гиперкератотические проблемы лучше поддаются лечению высокими терапевтическими дозами. Многие кожные процессы регрессируют на дозах витамина А, не приводящих к проявлениям хронической токсичности (рис. 2) [1, 12, 15, 36]. Рассмотрим примеры лечения различных нозологий ретинола пальмитатом.

Лечение наследственных дерматозов

Вульгарный ихтиоз — наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Основной дефект связан с нарушением экспрессии белка кератогиалиновых гранул профилаггина. Не исключается возможность вовлечения нескольких генов, один из которых влияет на экспрессию профилаггина (FLG), другой — на каспазу-14 (CASP14), обеспечивающую деградацию филаггина [38, 40]. Морфологически дефект выражается в отсутствии зернистого слоя эпидермиса, клинически — в наличии сухости кожи и шелушения, наиболее заметных на разгибательных поверхностях конечностей, фолликулярного гиперкератоза, складчатости ладоней и подошв. Экспрессивность вульгарного ихтиоза варьиабельна, встречаются abortивные формы заболевания, для которых характерна сухость кожи с незначительным шелушением и повышенная складчатость ладоней и подошв [39, 40].

Данная нозологическая форма ихтиоза хорошо поддается терапии ретинола пальмитатом [12]. Продолжительность лечения до 12 недель, перерывы между курсами составляют 2–3 месяца. Детям назначают от 2000 до 5000 МЕ/кг в сутки. Суточная доза для детей не должна превышать 200 000 МЕ в сутки. Доза

для взрослых составляет 100 000–200 000 МЕ в сутки. При abortивных формах ихтиоза доза уменьшается до 50 000 МЕ в сутки. Наружно применяют смягчающие и кератолитические средства, содержащие глицерин, парафин, мочевины, альфа-гидроксикислоты, ванны. При отмене ретинола пальмитата, но сохранении слабовыраженных симптомов заболевания назначают топические препараты с ретинола пальмитатом: мази с ретинола пальмитатом 0,5%, мази с ретинола пальмитатом, альфа-токоферола ацетатом и колекальциферолом и другие [12, 40].

Ладонно-подошвенные кератодермии составляют обширную гетерогенную группу болезней наследственного или приобретенного характера, в клинической картине которых присутствуют диффузные или очаговые утолщения рогового слоя эпидермиса преимущественно в области ладоней и подошв, реже в сочетании с кератозами другой локализации [41]. Наследственные кератодермии обусловлены мутациями в генах, кодирующих образование кератинов и белков клеточной оболочки. Различают кератодермии с аутосомно-доминантным (кератодермия Унны–Тоста, кератодермия эпидермолитическая, кератодермия муллирующая Фовинкеля, кератодермия Бушке–Фишера, кератодермия Сименса) или аутосомно-рецессивным (болезнь острова Меледа, кератодермия Папийона–Лефевра) типом наследования. Морфологические и клинические проявления зависят от генетического дефекта [42, 43].

В лечении наследственных ладонно-подошвенных кератодермий (за исключением кератодермии эпидермолитической) используют высокие терапевтические дозы ретинола пальмитата. Необходимо назначать ретинола пальмитат у детей в дозе 10 000 мг/кг/сут (но не более 300 000 МЕ в сутки); у взрослых не менее 300 000 МЕ (по решению врачебной комиссии до 600 000 МЕ в сутки). Курс лечения 2 месяца. В перерыве между курсами и во время лечения ретинола пальмитатом необходимо применять кератолитические средства с 30–50% мочевиной, 5–10% салициловой кислотой и другие [12].

Лечение эпидермолитической кератодермии принципиально отличается от лечения других форм кератодермий. Это связано с тем, что высокие терапевтические дозы ретинола пальмитата, как, впрочем, и других ретиноидов, снижают механическую прочность межклеточных контактов эпидермиса, уменьшают количество десмосом, увеличивают клеточные потери кератиноцитов, способствуют формированию кератиноцитов с признаками аномалии дифференцировки [1, 17]. При выраженном гиперкератозе данные свойства ретиноидов улучшают отшелушивание и приводят к эффективному лечению, тогда как при заболеваниях, связанных с дезорганизацией межклеточных контактов, — ухудшают патологический процесс. Между тем средние терапевтические дозы ретинола пальмитата улучшают межклеточную адгезию, усиливают регенераторные свойства кожи, положительно влияют на процессы ороговения. В связи с этим их назначение показано при таких заболеваниях, как врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия, фолликулярный дискератоз, доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли, эпидермолитическая кератодермия, буллезный эпидермолиз [4, 5, 12, 22, 38]. Все вышеперечисленные патологические процессы связаны с нарушением межклеточных связей. При врожденной буллезной ихтиозиформной эритро-

дермии и эпидермолитической кератодермии пузыри формируются за счет лизиса клеток эпидермиса под роговым слоем [22, 39, 43]. При фолликулярном дискератозе внутриэпидермальные щели расположены непосредственно над базальным слоем, и в них содержатся акантолитические клетки. Эти клетки лишены межклеточных мостиков из-за дегенеративных изменений [43]. При доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро–Хейли–Хейли выявляют супрабазальное нарушение связи между клетками эпидермиса и изменение молекулярно-биологических процессов дифференцировки клетки [44, 45].

При данных заболеваниях доза ретинола пальмитата подбирается индивидуально. Следует начинать с минимальной дозы, которая у детей составляет 1000 мг/кг в сутки, у взрослых — 50 000 МЕ в сутки. При неэффективности доза повышается постепенно до минимально эффективной. Курс лечения до 3 месяцев [12, 38].

Безусловно, в терапии каждого из перечисленных заболеваний есть свои нюансы. Так, при лечении буллезной ихтиозиформной эритродермии предпочтение следует отдать ацитретину. Здесь также следует придерживаться постепенного увеличения дозы, начиная с 10 мг в сутки до минимально эффективной (обычно не более 25–35 мг в сутки) [39]. При доброкачественной семейной хронической пузырчатке Гужеро–Хейли–Хейли альтернативным методом лечения может быть применение средних доз глюкокортикостероидов (25–30 мг в сутки), так как доказаны некоторые аутоиммунные аспекты ее патогенеза [45].

При буллезном эпидермолизе ретинола пальмитат назначают для улучшения эпителизации. Курсы терапии длительностью 1–2 месяца назначают 2 раза в год [12, 46].

Лечение акне ретинола пальмитатом

Ретинола пальмитат, так же как и изотретиноин, оказывает действие на все звенья патогенеза акне: уменьшает ороговение в устьях сально-волосяных фолликулов и вследствие этого улучшает отток кожного сала; снижает салоотделение; усиливает пролиферацию эпителиоцитов (заживляющий эффект, уменьшение рубцевания). Изотретиноин обладает более выраженным действием. Однако сравнительные исследования острой токсичности ретиноидов 1-го поколения на лабораторных животных доказали, что основным параметром, характеризующим острую токсичность данных химических соединений, а именно средняя летальная доза (LD50), у РП в 1,9 раза выше, чем у 13-цис ретиноевой кислоты и в 1,3 раза выше, чем у ретинола ацетата, что безусловно характеризует его как менее токсичную для организма субстанцию [2, 15, 36, 47].

Показаниями к применению ретинола пальмитата являются: 1) тяжелые формы угрей (кистозная, конглобатная) с образованием атрофических и келоидных рубцов при невозможности использования системного изотретиноина (экономические причины); 2) папулопустулезная форма акне (средней и тяжелой степени тяжести) при отсутствии эффекта от предшествующей терапии, аллергических реакциях, антибиотикорезистентности и дисбактериозе, вызванном лечением системными антибиотиками; 3) нежелание пациента использовать наружные средства или системные антибиотики и другое [12].

Описано несколько схем назначения ретинола пальмитата при акне. Наиболее известная обладает эффективностью при папуло-пустулезной форме акне средней и тяжелой степени тяжести. Доза ретинола пальмитата рассчитывается по формуле 3300 МЕ, или 1 капля/кг в сутки. Курс лечения составляет полгода. Доза во время курса не снижается. Комплексная терапия данной дозой РП в сочетании с традиционными топическими средствами (бензоилпероксид, антибиотики и т.д.), предназначенными для лечения акне, будет способствовать наиболее выраженному терапевтическому эффекту [48].

Существует схема лечения вульгарных угрей с использованием более высоких доз РП. В этом случае доза препарата не менее 300 000 МЕ (по решению врачебной комиссии до 600 000 МЕ в сутки), но предпочтительное ее назначение и эффективность при той или иной степени тяжести акне не доказана. Кроме того, во время лечения такими высокими дозами РП также необходим контроль за общим и биохимическим

анализами крови (показатели функции печени и почек) 1 раз в месяц, как и при лечении системным изотретиноном [12].

Заключение

Лечение ретинола пальмитатом многочисленных кожных заболеваний сохраняет свою актуальность и на современном этапе развития медицины. Эффективность лечения данной формой витамина А во многом зависит от правильно подобранной дозы. Кроме того, это один из самых безопасных методов терапии. Ретинола пальмитат остается экономически доступным средством для всех слоев населения. В России препараты, содержащие ретинол, входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Следует помнить, что данный препарат используют не в качестве монотерапии, а в комплексной терапии, наряду с теми системными и наружными препаратами, которые необходимы для успешного контроля того или иного патологического процесса. ■

Литература/References

1. Ноздрин В.И., Конь И.Я., Гузев К.С., Волков Ю.Т. Фармакологическая активность ретинола пальмитата. Ретиноиды. 2014;33:12–18 [Nozdrin VI, Kon IYa, Guzev KS, Volkov YuT. Pharmacological activity of retinol palmitate. Retinoidy. 2014;33:12–18. (In Russ.)]
2. Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В. Современные возможности применения системных ретиноидов в дерматологической практике (обзор зарубежной литературы). Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):18–23 [Matushevskaja EV, Svirshchevskaia EV. Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (review of international literature). Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2018;17(5):18–23. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705118
3. Onnis G, Chiaverini C, Hickman G, Dreyfus I, Fischer J, Bourrat E, et al. Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):46. doi: 10.1186/s13023-018-0783-9
4. Conaway HH, Henning P, Lerner UH. Vitamin A metabolism, action, and role in skeletal homeostasis. Endocr Rev. 2013;34(6):766–797. doi: 10.1210/er.2012-1071
5. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, Molnar JA. Vitamin A and wound healing. Nutr Clin Pract. 2019;34(6):839–849. doi: 10.1002/ncp.10420
6. Polcz ME, Barbul A. The role of vitamin A in wound healing. Nutr Clin Pract. 2019;34(5):695–700. doi: 10.1002/ncp.10376
7. Bar-El-Dadon S, Reifen R. Vitamin A and the epigenome. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(11):2404–2411. doi: 10.1080/10408398.2015.1060940
8. Wołoszynowska-Fraser MU, Kouchmeshky A, McCaffery P. Vitamin A and retinoic acid in cognition and cognitive disease. Annu Rev Nutr. 2020;40:247–272. doi: 10.1146/annurev-nutr-122319-034227
9. Soares MM, Silva MA, Garcia PPC, Silva LSD, Costa GDD, Araújo RMA, et al. Effect of vitamin A supplementation: a systematic review. Cien Saude Colet. 2019;24(3):827–838. doi: 10.1590/1413-81232018243.07112017
10. Levin MS. Vitamin A: Absorption, Metabolism, and Deficiency. In: Encyclopedia of Gastroenterology. New York: Elsevier; 2004. P. 616–618.
11. Збарский Б.И., Иванов И.И., Мардашев С.Р. Биологическая химия. 5-е изд. Ленинград: Медицина; 1972. 582 с. [Zbarsky BI, Ivanov II, Mardashev SR. Biologicheskaja himija. (Biological chemistry). 5th ed. Leningrad: Medicina; 1972. 582 p. (In Russ.)]
12. Ноздрин К.В., Коколина В.Ф., Картелищев А.В., Альбанова В.И., Родионова Г.М. Технологии системной ретинолотерапии в педиатрической практике. Методические рекомендации. М.: Ретиноиды; 2016. С. 20–39 [Nozdrin KV, Kartelishchev AV, Albanova VI, Rodionova GM. Tehnologii sistemoj retinoloiterapii v pediatricheskoj praktike. Metodicheskie rekomendacii. (Technologies of systemic retinotherapy in pediatric practice. Methodological recommendations). Moscow: Retinoidy; 2016. P. 20–39 (In Russ.)]
13. Vitamin A. Linus Pauling Institute. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-A> (28 August 2022)
14. WHO Global database on Vitamin A deficiency. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. Geneva: World Health Organization; 2009. P. 1–12.
15. Opinion of the scientific committee on consumer safety (SCCS) – Final version of the opinion on vitamin A (retinol, retinyl acetate and retinyl palmitate) in cosmetic products. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;84:102–104. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.017
16. Zhong G, Seaman CJ, Paragas EM, Xi H, Herpoldt KL, King NP, et al. Aldehyde oxidase contributes to all-trans-retinoic acid biosynthesis in human liver. Drug Metab Dispos. 2021;49(3):202–211. doi: 10.1124/dmd.120.000296
17. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. Фармакологические свойства биологически активных форм витамина А. Ретиноиды. 1995;2:12–28 [Nozdrin VI, Volkov YuT. Pharmacological properties of biologically active forms of vitamin A. Retinoidy. 1995;2:12–28. (In Russ.)]
18. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. Nutrients. 2021;13(5):1703. doi: 10.3390/nu13051703
19. Альбанова В.И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):60–70 [Al'banova 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
20. Tong L, Wang L, Liao S, Xiao X, Qu J, Wu C, et al. Retinol derivative inhibits SARS-CoV-2 infection by interrupting spike-mediated cellular entry. mBio. 2022;13(4):e0148522. doi: 10.1128/mbio.01485-22
21. Еникеев А.Д., Комельков А.В., Аксельрод М.Е., Чевкина Е.М. Неканоническая активность ретиноевой кислоты как возможный меха-

- низм формирования резистентности злокачественных клеток к ретиноидной терапии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(4):43–50 [Enikeev AD, Komel'kov AV, Aksel'rod ME, Chevkina EM. Non-canonical activity of retinoic acid as a possible mechanism of retinoid resistance in cancer therapy. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2019;18(4):43–50. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50
22. 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):56–65. doi: 10.1111/ics.12348
23. 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
24. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи. М.: Ретиноиды; 2006. С. 55–298 [Nozdrin VI, Belousova TA, Al'banova VI, Lavrik OI. Gistofarmakologicheskie issledovaniya kozhi. (Histopharmacological studies of the skin). Moscow: Retinoidy; 2006. P. 55–298 (In Russ.)]
25. Дмитренко С.В., Вернигородский С.В. Морфологическая оценка эффективности лечения ихтиоза с применением ретиноидов. *Наука молодых*. 2015;(2):12–32 [Dmitrenko SV, Vernigorodskij SV. Morphological evaluation of the effectiveness treatment of ichthyosis with the use of retinoids. *Nauka molodyh*. 2015;(2):12–32. (In Russ.)]
26. Törmä H, Bergström A, Ghasifarhani G, Berne B. The effect of two endogenous retinoids on the mRNA expression profile in human primary keratinocytes, focusing on genes causing autosomal recessive congenital ichthyosis. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(8):739–747. doi: 10.1007/s00403-014-1476-4
27. Lee DD, Stojadinovic O, Krzyzanowska A, Vouthounis C, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Retinoid-responsive transcriptional changes in epidermal keratinocytes. *J Cell Physiol*. 2009;220(2):427–439. doi: 10.1002/jcp.21784
28. Yaar M, Stanly JR, Katz SI. Retinoic acid delays the terminal differentiation of keratinocytes in suspension culture. *J Invest Dermatol*. 1981;76(5):363–366. doi: 10.1111/1523-1747.ep12520026
29. Griffiths CE, Rosenthal DS, Reddy AP, Elder JT, Astrom A, Leach K, et al. Short-term retinoic acid treatment increases in vivo, but decreases in vitro, epidermal transglutaminase-K enzyme activity and immunoreactivity. *J Invest Dermatol*. 1992;99(3):283–288. doi: 10.1111/1523-1747.ep12616626
30. Zhang YP, Chu RX, Liu H. Vitamin A intake and risk of melanoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102527. doi: 10.1371/journal.pone.0102527
31. 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, Bojarchuk OR. Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Voprosy pitaniya*. 2020;89(3):22–32. (In Russ.)]
32. Li R, Wu K, Li Y, Liang X, Tse WKF, Yang L, et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(15):15784–15796. doi: 10.18632/aging.103888
33. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(5):295–309. doi: 10.1038/nri.2016.36
34. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik 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
35. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatol Treat*. 2017;28(8):684–696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349
36. Устинов М.В. Гипотеза реализации противорецидивного эффекта системного изотретиноина при акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):505–512 [Ustinov MV. Hypothesis of the implementation of the anti-relapse effect of systemic isotretinoin on acne. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(4):505–512. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201918041505
37. Львов А.Н., Корнят М.С., Игошина А.В., Назаренко А.Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(2):115–128 [L'vov AN, Kornjat MS, Igoshina AV, Nazarenko AR. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(2):115–128. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201918021115
38. Мордовцев В.Н., Альбанова В.И., Иванова И.А., Прохоров А.Ю., Сонин Д.Б., Васильчиков В.Г., и др. Ретинола пальмитат в лечении больных с нарушениями кератинизации. *Ретиноиды*. 2014;33:19–26 [Mordovcev VN, Al'banova VI, Ivanova IA, Prohorov AJu, Sonin DB, Vasil'chikov VG, et al. Retinol palmitate in the treatment of patients with keratinization disorders. *Retinoidy*. 2014;33:19–26. (In Russ.)]
39. Myhre AM, Carlsen MH, Bøhn SK, Wold HL, Laake P, Blomhoff R. Water-miscible, emulsified, and solid forms of retinol supplements are more toxic than oil-based preparations. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1152–1159. doi: 10.1093/ajcn/78.6.1152
40. Клинические рекомендации. Ихтиоз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; 2020. [Klinicheskie rekomendacii. Ihtioz. (Clinical recommendations. Ichthyosis). Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija "Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov"; 2020. (In Russ.)] https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ihtioz%2008.10.2020.docx (10 August 2022)
41. Guerra L, Castori M, Didona B, Castiglia D, Zambruno G. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part II: syndromic palmoplantar keratodermas – Diagnostic algorithm and principles of therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):899–925. doi: 10.1111/jdv.14834
42. Paller A, Mancini A. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. New York: Elsevier; 2016. P. 95–119.
43. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. 2-е изд. М.: Медицина; 1999. Т. 2. С. 636–824 [Kozhnye i venericheskie bolezni: rukovodstvo dlja vrachej. (Skin and venereal diseases: a guide for doctors). Ed. by Yu.K. Skripkin, V.N. Mordovtsev. 2th ed. Moscow: Medicina; 1999. Vol. 2. P. 636–824. (In Russ.)]
44. See SHC, Peternel S, Adams D, North JP. Distinguishing histopathologic features of acantholytic dermatoses and the pattern of acantholytic hypergranulosis. *J Cutan Pathol*. 2019;46(1):6–15. doi: 10.1111/cup.13356
45. Хамаганова И.В., Померанцев О.Н., Новожилова О.Л., Новосельцев М.В., Воронцова И.В. Доброкачественная хроническая пузырчатка Хейли—Хейли без доказанной наследственной предрасположенности. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(4):30–33 [Hamaganova IV, Pomerancev ON, Novozhilova OL, Novosel'cev MV, Voroncova IV. Benign chronic Hailey—Hailey pemphigus without proven genetic predisposition. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2015;14(4):30–33. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201514430-33
46. Клинические рекомендации. Врожденный буллезный эпидермолиз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; 2020 [Klinicheskie rekomendacii. Vrozhdenyj bulleznij jepidermoliz. (Clinical recommendations. Congenital epidermolysis bullosa). Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija "Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov"; 2020. (In Russ.)] https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Врожденный%20буллезный%20эпидермолиз,%202020.docx (11 August 2022)
47. Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Волков Ю.Т., Поляченко Л.Н., Белоусова Т.А. Изучение безвредности препарата «Мазь Видестим». *Ретиноиды*. 2000;8:8–11 [Nozdrin VI, Yackovskij AN, Volkov YuT, Poljachenko LN, Belousova TA. Investigation of the harmlessness of the drug "Ointment Videstim". *Retinoidy*. 2000;8:8–11. (In Russ.)]

48. Бутарева М.М., Кобяцкая Е.Е., Мещер А.В. Клинический опыт применения масляного раствора ретинола пальмитата у пациентов с папулопустулезной формой акне средней и тяжелой степени. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(4):479–484 [Butareva MM,

Kobjackaja EE, Meczger AV. Clinical experience with retinol oil solution in patients with moderate to severe papulopustular acne. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2022;21(4):479–484 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202221041479

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова, К.В. Ноздрин; сбор и обработка материала — С.Ю. Петрова, К.С. Гузев; написание текста — С.Ю. Петрова; редактирование — К.В. Ноздрин, 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, Konstantin V. Nozdrin; collection and processing of material — Stanislava Yu. Petrova, Konstantin S. Guzev; text writing — Stanislava Yu. Petrova; editing — Konstantin V. Nozdrin, Vera I. Albanova.

Информация об авторах

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

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

Ноздрин Константин Владимирович — к.фарм.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-3585>; eLibrary SPIN: 9884-3751; e-mail: kvn@retinoids.ru

Гузев Константин Сергеевич — д.фарм.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4001-8980>; eLibrary SPIN: 3901-8283; e-mail: guzev3@yandex.ru

Information about the authors

***Stanislava Yu. Petrova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 2/46 bldg 5 Plekhanova street, 111123 Moscow, Russia; ORCID: <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: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Konstantin V. Nozdrin — Cand. Sci. (Pharm.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-3585>; eLibrary SPIN: 9884-3751; e-mail: kvn@retinoids.ru

Konstantin S. Guzev — Dr. Sci. (Pharm.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4001-8980>; eLibrary SPIN: 3901-8283; e-mail: guzev3@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 03.10.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 02.02.2023

Submitted: 03.10.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 02.02.2023