

# Влияние азелаиновой кислоты на патогенез акне

А.Н. Хлебникова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Представлены сведения о физико-химических свойствах, особенностях механизма действия и фармакокинетики азелаиновой кислоты, а также влиянии ее на патогенетические аспекты акне.

Ключевые слова: **азелаиновая кислота, акне, механизм действия, патогенетические аспекты.**

Контактная информация: alb9696@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (5): 116—121.

# Influence of azelaic acid on acne pathogenesis

A.N. Khlebnikova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

In current literature review the physicochemical properties, peculiarities of mode of action and pharmacokinetics of azelaic acid and influence of azelaic acid on pathogenetic aspects of acne are characterized.

Key words: **azelaic acid, acne, mode of action, pathogenetic aspects.**

Corresponding author: alb9696@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 5: 116—121.

■ Акне (*acne vulgaris*, шифр по МКБ-10 L73.0) — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1]. Это исключительно распространенное заболевание, лидирующее в западных странах по частоте обращений к дерматологу [2, 3]. Абсолютно доминирующими в структуре заболеваемости являются формы акне легкой и умеренной тяжести (комедональные, папуло-пустулезные) [2, 4], однако нередко субъективное восприятие пациентом косметического дефекта не коррелирует с его объективной тяжестью, что влечет серьезный психологический и социальный ущерб. В связи с этим лечение акне легкой и умеренной степени тяжести является не менее важной и до конца не решенной проблемой клинической дерматологии, чем лечение более тяжелых форм данного заболевания (узловато-кистозной, конглобатной).

Согласно традиционным представлениям, патогенез акне складывается из сочетания таких факторов, как гиперпродукция кожного сала, нарушение клеточной дифференцировки с развитием гиперкератоза в устье протока сальной железы, избыточная колонизация *P. acnes* сально-волосяного фолликула и воспалительная реакция [5]. Однако проведенные в последние десятилетия молекулярные и клеточные исследования выявили ряд новых значимых патогенетических факторов [2, 6], к числу которых можно отнести:

- активация *P. acnes* врожденной иммунной системы опосредованно через Toll-рецепторы (TLR);
- воспалительные явления предшествуют фолликулярному гиперкератозу;
- *P. acnes* индуцирует выработку матриксных металлопротеиназ и антимикробных пептидов, в свою очередь являющихся медиаторами врожденного иммунного ответа и воспалительной реакции;
- некоторые из продуцируемых сальными железами липидов обладают провоспалительными свойствами и являются лигандами рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR).

Кроме того, свой вклад могут вносить нейрорегуляторные механизмы, алиментарные и иные экзогенные факторы.

Широко в лечении акне, особенно легких и среднетяжелых форм, используются средства наружной терапии, арсенал которых сравнительно ограничен. К ним относятся топические ретиноиды, антибиотики, бензоила пероксид (БПО) и азелаиновая кислота (АзК) [7]. Перечисленные средства оказывают влияние на определенные патогенетические механизмы. При этом предпочтение отдается препаратам или их комбинациям, затрагивающим несколько аспектов патогенеза, что позволяет добиваться наилучших терапевтических результатов.

В силу воздействия сразу на несколько патогенетических звеньев акне, высокого профиля безопас-

ности и хорошей переносимости АзК представляет собой ценный клинический инструмент, рассмотрению которого посвящен данный обзор литературы.

Азелаиновая кислота (нонандовая кислота)  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$  — встречающаяся в природе нерастворимая в воде двухосновная предельная карбоновая кислота [8]. Впервые ее свойства были описаны группой авторов, изучавших липиды человеческой кожи и механизмы дисхромии при разноцветном лишайе [9]. В дальнейшем было установлено, что грибы рода *Pityrosporum* (современное название *Malassezia*) способны окислять ненасыщенные жирные кислоты с образованием C8—C12 двухосновных кислот, являющихся конкурентными ингибиторами тирозиназы, с чем и связаны их депигментирующие свойства [10]. Среди этих кислот для дальнейшего изучения и создания наружных препаратов для лечения кожных заболеваний, сопровождающихся гиперпигментацией, была отобрана АзК; причины этого выбора были следующими: средний спектр антитирозиновой активности, низкая себестоимость и более высокие в сравнении с другими двухосновными кислотами показатели растворимости, облегчающие ее включение в кремовую основу [11]. В ходе последующих клинических испытаний крема АзК для лечения доброкачественных кожных нарушений, сопровождающихся гиперпигментацией, было сделано наблюдение, что данная терапия приводит к выраженному улучшению локализующихся на обрабатываемых участках гиперпигментации акне [12]. В дальнейшем именно лечение акне стало основным показанием к применению АзК, тогда как использование с целью депигментации отошло на второй план.

Способность АзК к пенетрации в эпидермис в значительной мере зависит от свойств основы наружного средства. Изначально был создан крем АзК с концентрацией действующего вещества 20%. Впоследствии технологический прогресс позволил создать специальный гель, являющийся гораздо более эффективной системой доставки действующего вещества, что позволило снизить концентрацию АзК до 15% [13]. На модели с использованием мышиной кожи было продемонстрировано, что при нанесении 15% геля пенетрация АзК составляет 25,3%, а при нанесении 20% крема — всего 3,4% [13]. В другом исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что пенетрация АзК из геля в 2,5 раза выше в сравнении с кремом (8 и 3% соответственно) [14].

Системная абсорбция АзК при наружном применении у человека невелика и составляет в среднем 3,6% нанесенного на кожу действующего вещества [15]. В отдельном исследовании после наружного нанесения 1 г 20% крема АзК системная абсорбция действующего вещества составила около 3%, а достигнутая вследствие этого концентрация в плазме — 0,038 мкг/мл ( $2,1 \cdot 10^{-7}$  М) [16]. При этом при использовании кремо-

вой или гелевой основы системная абсорбция АзК, в отличие от пенетрации, не различается.

При нанесении на кожу в сально-волосяном фолликуле достигается концентрация порядка 55 мкМ, из которых 3—5% пенетрирует в роговой слой эпидермиса и 9,5% — в прочие слои эпидермиса и дерму [17]. В другом исследовании достигнутая фолликулярная концентрация АзК оказалась еще выше — 2—250 мМ [18].

После нанесения на кожу 20% крема АзК 2% от суммарного апплицированного действующего вещества выводится с мочой в неизменном виде в течение 72 ч [15]. Оставшаяся часть подвергается системной абсорбции АзК метаболизируется посредством митохондриального  $\beta$ -окисления до двухосновных кислот с меньшей длиной цепи (С7, С5), которые также частично выводятся с мочой [15]. Дальнейший их метаболизм приводит к образованию малонил-СоА и ацетил-СоА. Ацетил-СоА в дальнейшем полностью утилизируется в цикле Кребса, окисляясь до углекислого газа и воды, тогда как малонил-СоА дальнейшему окислению не подвергается и используется при синтезе других жирных кислот [19].

В исследовании, в рамках которого изучалось влияние на кожу различных увлажняющих лосьонов, было продемонстрировано, что их использование как до, так и после нанесения 15% геля АзК не влияет на параметры фармакокинетики последнего [20].

Противовоспалительный эффект АзК продемонстрирован в ряде клинических исследований, однако в его основе лежат сразу несколько механизмов. Так, в исследовании на модели человеческих кератиноцитов было продемонстрировано, что АзК подавляет индуцированную УФ-В продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкинов (ИЛ)-1, -6 и фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) [21]. Провоспалительный эффект УФ-облучения связан, в частности, с фосфорилированием митоген- и стрессиндуцированной протеинкиназы р38 и транслокацией в ядро клетки р65 субъединицы фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, где последний активирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, -6 и ФНО- $\alpha$ . АзК оказывает значительное ингибирующее влияние на этот процесс, а также усиливает экспрессию PPAR- $\gamma$ , что сопровождается ингибированием клеточной пролиферации [21, 22].

Другой механизм, опосредующий противовоспалительный эффект АзК, — это способность уменьшать свободнорадикальное окисление. Хотя АзК не оказывает влияния на нейтрофильный хемотаксис и фагоцитоз, она значительно уменьшает продукцию нейтрофилами супероксидных и гидроксильных радикалов [23]. Продемонстрирована *in vitro* способность АзК выступать в качестве скэвенджера гидроксильных радикалов, ингибировать реакции гидроксильного окисления и подавлять перекисное окисление арахидоновой

кислоты, вызванное свободными радикалами; в то же время АзК не может быть скэвенджером супероксидных радикалов, вырабатываемых ксантин-ксантиноксидазной системой [24].

Исследования *in vitro* показали, что АзК обладает умеренной бактериостатической активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *S. capitis*, *S. hominis*, *Propionibacterium acnes*, *P. granulosum*, *P. avidum*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*, при этом минимальная ингибирующая концентрация (МИК) варьирует в диапазоне от 30 до 250 ммоль/л; в концентрации более 250 ммоль/л возможен бактерицидный эффект [11, 25, 26]. Грибы рода *Malassezia*, сами являющиеся продуцентами АзК, устойчивы к ее действию.

Важным представляется тот факт, что к АзК, в отличие от антибиотиков, не формируется бактериальной резистентности [27]. Более того, АзК сохраняет активность в отношении штаммов бактерий, резистентных к антибиотикам, например метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) [28].

В исследованиях *in vivo* применение 20% крема АзК приводило к снижению колонизационной плотности *Propionibacterium spp.* и *Staphylococcus spp.* соответственно на 96,7 и 99,6% (при изучении соскобов) [29] и на 97,7 и 99,9% (при изучении образцов, полученных из фолликулов) [30]. Выраженное уменьшение бактериальной обсемененности устья протока сальной железы после лечения АзК было подтверждено при помощи электронной трансмиссионной микроскопии [31]. В другом исследовании продемонстрировано, что концентрация АзК в сально-волосяном фолликуле через 2—4 ч после однократной аппликации превышает уровень, необходимый для ингибирования роста *P. acnes* и *S. epidermidis* у всех пациентов [32].

Уменьшение бактериальной колонизационной плотности обычно наблюдается не ранее чем через 1—2 мес. лечения АзК [30]. В одном исследовании было продемонстрировано, что колонизация *P. acnes* поверхности кожи и протока сальной железы через 1 мес. лечения АзК уменьшалась как минимум на один логарифмический цикл [30]. Через 6 мес. лечения АзК уменьшение колонизационной плотности бактерий семейства *Micrococcaceae* было более выраженным, чем *P. acnes* (в 224 и 32 раза соответственно) [29, 33].

Предполагается, что антибактериальная активность АзК связана с изменением рН внутри бактериальных клеток [34]. АзК активно и неселективно транспортируется внутрь бактериальной клетки посредством трансмембранных белков-ионофоров [18]. Данный процесс является рН-зависимым — так, снижение рН с 6,0 до 4,0 приводит к 14-кратному увеличению поглощения АзК *P. acnes* [35]. Данный процесс приводит к внутриклеточному снижению рН, что влечет нарушение трансмембранного градиента рН; это,

в свою очередь, приводит к нарушению бактериального метаболизма [34, 36]. При этом бактериальный синтез белка под воздействием АзК нарушается в значительно большей степени, чем синтез РНК и ДНК [35]. Описанный механизм действия делает формирование бактериальной резистентности маловероятным.

АзК обладает антикератинизирующими и антинеопластическими свойствами [11, 37]. Она модифицирует процессы ороговения, в частности за счет влияния на терминальные фазы дифференцировки эпидермиса, что выражается в уменьшении числа и размеров кератогиалиновых гранул и пучков тонофиламентов [11, 37]. Лечение АзК также приводит к уменьшению экспрессии филаггрина в зернистом слое эпидермиса пациентов с акне [38]. Под влиянием АзК отмечается значительное уменьшение толщины рогового слоя эпидермиса в акроинфундибулярной области, а в клетках рогового слоя наблюдается широкое и неравномерное распределение их цитоплазматического содержимого [37, 38]. Иммуноцитохимические исследования показали, что АзК оказывает влияние на терминальные фазы ороговения и может приводить к нормализации распределения филаггрина в зернистом и роговом слоях подвергшегося обработке эпидермиса [11, 37, 38]. По выраженности уменьшения фолликулярного гиперкератоза действие АзК сопоставимо с эффектом ретиноидов [39].

АзК также дает антипролиферативный и цитотоксический эффект. Если в низкой концентрации (1 мМ) такого эффекта обнаружено не было [11, 40], то в концентрации 10—40 мМ наблюдалась обратимая и зависящая от времени и концентрации антипролиферативная активность в отношении кератиноцитов, преимущественно за счет ингибирования синтеза ДНК [11, 41]. В концентрации более 40 мМ АзК дает очевидный цитотоксический эффект в отношении мышечных и человеческих кератиноцитов [11, 41]. Неопластические клетки могут иметь дефектную мембрану, что облегчает поступление АзК в их цитоплазму и митохондрии и делает их более чувствительными к действию АзК [42]. Эти наблюдения даже привели к попыткам системного и местного лечения АзК меланом, не давшим, впрочем, убедительного результата [11, 16].

Клинически описанный эффект АзК выражается в угнетении комедогенеза — так, у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести через 45 дней лечения 20% кремом АзК уменьшение комедонов составило 87% [43]. У пациентов с юношескими акне, по данным электронной сканирующей микроскопии, через 4 мес. лечения АзК уменьшение комедонов составило 26% [44]. При этом применение 20% крема АзК имело сопоставимую эффективность с 0,05% кремом третиноина как по критерию уменьшения комедонов, так и по общей клинической эффективности [45].

Влияние АзК на продукцию кожного сала на сегодня убедительно не доказано. Известно, что кожные

сальные железы андрогензависимы, при этом наиболее мощный стимулятор продукции сала — дигидротестостерон — образуется в результате конвертации тестостерона ферментом 5 $\alpha$ -редуктазой [5,6]. В исследовании D. Stramatiadis и соавт. [46] сообщалось, что АзК конкурентно ингибирует данный фермент, тогда как в исследовании Q. Nguyen и T. Vui [11] этого продемонстрировать не удалось. В исследованиях на животных Y. Limburg и соавт. [47] сообщали об угнетении липогенеза сальными железами, тогда как P. Rach и M. Topert [48] не выявили подобного эффекта. В то же время пациенты нередко сообщают о субъективном уменьшении сальности кожи через 1—2 мес. лечения АзК [12].

Депигментирующее действие АзК может быть опосредовано конкурентным ингибированием тирозинкиназы — ключевого для меланогенеза фермента, или прямым цитотоксическим действием на меланоциты (особенно если речь идет об их неопластической трансформации) [8, 11]. Наружное применение 15—20% АзК не оказывает депигментирующего эффекта в отношении нормальной кожи, солнечных и старческих веснушек, lentigo simplex, пигментированных себорейных бородавок и невусов; в то же время продемонстрирован клинический эффект при использовании АзК для лечения гиперпигментации, вызванной физическими и фотохимическими факторами, поствоспалительной меланодермы, мелазмы, хлоазмы и lentigo maligna [11, 16].

АзК отличается безопасностью и хорошей переносимостью. В исследованиях на животных продемонстрировано, что АзК не токсична и не обладает мутагенными или тератогенными свойствами [49, 50]. Внутреннее, внутриаартериальное и эндолимфатическое инфузионное введение 15% раствора натриевой соли АзК в течение до 1 нед. здоровым лицам не приводило к каким-либо побочным эффектам [51]. АзК была даже предложена в качестве субстрата для парентерального питания [51]. Описан один изолированный случай гипокалиемии после приема АзК внутрь в течение 12 нед. в суточной дозе 12 г пациентом, страдавшим меланомой [52].

Наружные аппликации 20% АзК хорошо переносятся, о каких-либо системных проявлениях токсичности не сообщалось [11]. К числу субъективных побочных эффектов, наблюдаемых при наружной терапии АзК, относятся чувство жжения, покалывания и зуда в месте нанесения; обычно эти неприятные ощущения регрессируют в течение первых 2—4 нед. лечения [11, 53]. Большая часть местных побочных эффектов, по мнению авторов, была связана с использованием неподходящих очищающих средств, нанесением избыточного количества крема АзК и его слишком энергичным втиранием [54]. Также сообщалось о легком шелушении при использовании АзК [11].

Немаловажным представляется отсутствие у АзК фотосенсибилизирующего потенциала. АзК не обладает свойствами хромофора — ее спектр поглощения находится ниже пика интенсивности солнечного света (500 нм) и ниже длины волны УФ-В (280—315 нм) и УФ-А (315—400 нм), что исключает вероятность фотосенсибилизации или фототоксичности [55, 56]. Это подтверждается данными постмаркетингового мониторинга безопасности — случаев фотореакций при использовании АзК не отмечено [55, 56]. Это выгодно отличает АзК от ряда других средств для лечения акне — так, у ретиноидов максимум поглощения составляет 300—400 нм (УФ-А), а доксицилин и БПО поглощают свет видимой части спектра [57, 58].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о значительном влиянии АзК на патогенез акне. Она дает выраженный противовоспалительный эффект, оказывает антикератинизирующее действие, позволяющее уменьшить фолликулярный гиперкератоз, подавляет комедогенез, проявляет антибактериальную активность в отношении

*P. acnes*. Влияние одновременно на несколько важных звеньев патогенеза объясняет эффективность АзК в лечении акне. В текущей редакции Европейских рекомендаций по лечению акне (S3) [7] АзК предлагается в качестве монотерапии папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести и в комбинации с системными антибиотиками при более тяжелых формах. При этом лечение безопасно и отличается хорошей переносимостью — АзК не оказывает токсического, мутагенного или тератогенного действия, лишена фотосенсибилизирующего эффекта, ее системная абсорбция сведена к минимуму. Это, в частности, дает возможность применять АзК для лечения акне у беременных женщин, а также в период максимальной солнечной активности. При этом АзК относится к числу средств, которые можно использовать для длительной поддерживающей терапии акне без риска ухудшения профиля безопасности либо развития бактериальной резистентности, которая в силу особенностей механизма действия к АзК не формируется. ■

## Литература

1. Federal clinical guidelines for treatment of patients with acne. A.V. Samtsov, E.R. Aravitskaya (eds.). Moscow 2013 — 20 p. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. А.В. Самцова, Е.Р. Аравитской. М, 2013. 20.]
2. Hollnick H.P., Zouboulis C.C. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 301—12.
3. Pawin H., Chivot M., Beylot C. et al. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences. *Dermatology* 2007; 215 (4): 308—314.
4. Franzke N., Zimmer L., Schäfer I., Radermacher C., Kresken J., Augustin M. Quality of medical care of patients with acne vulgaris in Germany — nationwide survey of pharmacy clients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 1060—3.
5. Plewig G., Kligman A.M., editors. Acne and Rosacea, 3rd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag 2000; 756.
6. Krishna S., Kim C., Kim J. Innate immunity in the pathogenesis of acne vulgaris. In: Shalita A.R., Del Rosso J.Q., Webster G.F., editors. *Acne Vulgaris*. London: Informa Healthcare; 2011; 12—27.
7. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (1): 56—59.
8. Fitton A., Goa K.L. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 41 (5): 780—98.
9. Caprilli F., Mercantini R., Nazzaro-Porro M. et al. Studies of the genus *Pityrosporum* in submerged culture. *Mycopathologia et Mycologia Applicata* 1973; 51: 171—189.
10. Nazzaro-Porro M., Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 205—208.
11. Nguyen Q.H., Bui T.P. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol* 1995; 34 (2): 75—84.
12. Nazzaro-Porro M., Passi S., Picardo M. et al. Beneficial effect of 15% azelaic acid cream on acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 109: 45—48.
13. Draelos Z.D. The rationale for advancing the formulation of azelaic acid vehicles. *Cutis* 2006; 77: 7—11.
14. Maru U., Michaud P., Garrigue J., Oustrin J., Rouffiac R. In vitro diffusion and skin penetration of azelaic preparations: study of correlations (in French). *J Pharm Belg* 1982; 37: 207—213.
15. Tauber U., Weiss C., Matthes H. Percutaneous absorption of azelaic acid in humans. *Exp Dermatol* 1992; 1: 176—179.
16. Breathnach A., Nazzaro-Porro M., Passi S., Zina G. Azelaic acid therapy in disorders of pigmentation. *Clinics Dermatol* 1989; 7: 106—119.
17. Gollnick H.P., Krauthaim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003; 206: 29—36.
18. Bojar R.A., Cutcliffe A.G., Graupe K., Cunliffe W.J., Holland K.T. Follicular concentrations of azelaic acid after a single topical application. *Br J Dermatol* 1993; 129: 399—402.
19. Passi S., Nazzaro-Porro M., Picardo M. et al. Metabolism of straight saturated medium chain length C9 to C12 dicarboxylic acids. *J Lipid Res* 1983; 24: 1140—1147.
20. Del Rosso J.Q., Lehman P.A., Raney S.G. Impact of order of application of moisturizers on percutaneous absorption kinetics: evaluation of sequential application of moisturizer lotions and azelaic acid gel 15% using a human skin model. *Cutis* 2009; 83: 119—124.
21. Mastrofrancesco A., Ottaviani M., Aspite N., Cardinali G., Izzo E. et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPAR $\gamma$  activation. *Exp Dermatol* 2010; 19: 813—820.
22. Briganti S., Flori E., Mastrofrancesco A., Kovacs D., Camera E. et al. Azelaic acid reduced senescence-like phenotype in photo-irradiated human dermal fibroblasts: possible implication of PPAR $\gamma$ . *Exp Dermatol* 2013; 22: 41—47.
23. Akamatsu H., Komura J., Asada Y., Miyachi Y., Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 162—166.
24. Passi S., Picardo M., De Luca C., Breathnach A.S., Nazzaro-Porro M. Scavenging activity of azelaic acid on hydroxyl radicals 'in vitro'. *Free Radic Res Commun* 1991; 11: 329—338.
25. Leeming J., Holland K., Bojar R. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol* 1986; 115: 551—556.
26. King K., Leeming J., Holland K., Cunliffe W. The effect of azelaic acid on cutaneous microflora in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 438.



27. Ozkan M., Durmaz G., Sabuncu I., Saracoglu N., Akgun Y., Urer S. Clinical efficacy of topical clindamycin phosphate and azelaic acid on acne vulgaris and emergence of resistant coagulase-negative Staphylococci. *Turk J Med Sci* 2000; 30: 483—487.
28. Maple P.A., Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W. Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 661—668.
29. Bladon P.T., Burke B.M., Cunliffe W.J., Forster R.A., Holland K.T., King K. Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *Br J Dermatol* 1986; 114: 493—499.
30. Cunliffe W.J., Holland K.T. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 31—34.
31. Farag A., Ananieva L. Acne vulgaris: ultrastructure changes after treatment with 20% azelaic acid. *J Dermatolog Treat* 1995; 6: 151—154.
32. Bojar R.A., Cutcliffe A.G., Graupe K., Cunliffe W.J., Holland K.T. Follicular concentrations of azelaic acid after a single topical application. *Br J Dermatol* 1993; 129: 399—402.
33. King K., Leeming J.P., Holland K.T., Cunliffe W.J. The effect of azelaic acid on cutaneous microflora in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 438.
34. Bojar R.A., Cunliffe W.J., Holland K.T. Disruption of the transmembrane pH gradient — a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 321—330.
35. Bojar R.A., Holland K.T., Cunliffe W.J. The in-vitro antimicrobial effects of azelaic acid upon Propionibacterium acnes strain P37. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 843—853.
36. Bojar R.A., Cutcliffe A.G., Graupe K., Cunliffe W.J., Holland K.T. Azelaic acid: a review of its antimicrobial properties. *Rec Contemp Pharmacother* 1993; 4: 403—414.
37. Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Detmar M., Gasmuller J. et al. Effects of azelaic acid on sebaceous gland, sebum excretion rate and keratinization pattern in human skin. An in vivo and in vitro study. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 20—30.
38. Gollnick H., Mayer-da-Silva A., Orfanos C.E. Effects of azelaic acid on filaggrin, other cytokeratins and on the ultrastructure of human keratinocytes in vivo. *J Invest Dermatol* 1987; 89: 452.
39. Barbareschi M., Hendricks I., Angius A., Cattaneo M., Monti M. The anticomedonic activity of azelaic acid investigated by means of scanning electron microscopy on horny layer biopsy. *J Dermatolog Treat* 1991; 2: 55—57.
40. Geier G., Hauschild T., Bauer R., Kreysel H. Der Einfluss von Azelainsaure auf das Wachstum von Melanomzellkulturen im Vergleich zu Fibroblastenkulturen, *Hautarzt* 1986; 37: 146—148.
41. Galhaup I. Azelaic acid: mode of action at cellular and subcellular levels. *Acta Derm Venereol [Suppl] (Stockh)* 1989; 143: 75—82.
42. Passi S., Picardo M., Mingrone G. et al. Azelaic acid: biochemistry and metabolism. *Acta Derm Venereol [Suppl] (Stockh)* 1989; 143: 8—13.
43. Iraj F., Sadeghinia A., Shahmoradi Z., Siadat A.H., Jooya A. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 94—96.
44. Angius A.G., Barbareschi M., Cattaneo M., Monti M., Caputo R. Evaluation of the anticomedo effect of azelaic acid using the technique of horny layer biopsy and scanning electron microscopy (in Italian). *G Ital Dermatol Venereol* 1990; 125: XXXIII—XXXVI.
45. Katsambas A., Graupe K., Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 35—39.
46. Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz I. Inhibition of 5 $\alpha$ -reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol* 1988; 119: 627—632.
47. Limburg J., Zettergren J., Swanson J. et al. Topical effect of 6-Methylene progesterone and azelaic acid on hamster ear sebaceous gland lipogenesis and morphology. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 472.
48. Rach P., Topert M. Pharmacological investigation of azelaic acid. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 327.
49. Mingrone G., Greco A., Nazzaro-Porto M., Passi S. Toxicity of azelaic acid. *Drugs Exp Clin Res* 1983; 9: 447—455.
50. Topert M., Rach P., Siegmund F. Pharmacology and toxicology of azelaic acid. *Acta Derm Venereol [Suppl] (Stockh)* 1989; 143: 14—19.
51. Bertuzzi A., Gandolfi A., Salinari S. et al. Pharmacokinetic analysis of azelaic acid disodium salt. A proposed substrate for total parenteral nutrition. *Clin Pharmacokin* 1991; 20: 411—419.
52. Willshaw H.E., Rubinstein K. Azelaic acid in the treatment of ocular and adnexal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 54—57.
53. Gavicchini S., Gaputo R. Long-term treatment of acne with 20% azelaic cream. *Acta Derm Venereol [Suppl] (Stockh)* 1989; 143: 40—44.
54. Verallo-Rowell V.M., Verallo V., Graupe K. et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol [Suppl] (Stockh)* 1989; 143: 58—61.
55. Graupe K., Cunliffe W.J., Gollnick H.P., Zaumseil R.P. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57: 20—35.
56. Ortonne J.P., Lacour J.P. Assessment of the phototoxicity of azelaic acid using the modified method of Kaidbey and Kligman. *Nouv Dermatol* 1992; 11: 490—495.
57. Ferguson J., Johnson B.E. Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity. *Pharmacol Ther* 1989; 40: 123—135.
58. Onoue S., Seto Y., Gandy G., Yamada S. Drug induced phototoxicity; an early in vitro identification of phototoxic potential of new drug entities in drug discovery and development. *Curr Drug Saf* 2009; 4: 123—136.

об авторе:

А.Н. Хлебникова — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье