

M.A. Мулярчик

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ
РЕТИНОИДОВ НА МЕТАБОЛИЗМ КОЖИ; ПРИМЕНЕНИЕ РЕТИНОИДОВ
В ДЕРМАТОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, проф. И.В. Романовский

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M.A. Mularchik

**MOLECULAR STRUCTURES AND MECHANISMS OF RETINOID ACTION
ON SKIN METABOLISM; USE OF RETINOIDS IN DERMATOLOGY
AND COSMETOLOGY**

Tutor: PhD, professor I.V. Romanovsky

Department of General Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Ретиноиды являются одними из наиболее востребованных средств в дерматологии и косметологии благодаря уникальной способности регулировать клеточную активность на молекулярном уровне. Глубокое понимание механизмов действия ретиноидов необходимо для правильного применения существующих и разработки более эффективных и безопасных терапевтических и косметических средств.

Ключевые слова: ретиноиды, структура, акне, заболевания кожи.

Resume. Retinoids are among the most sought-after agents in dermatology and cosmetology due to their unique ability to regulate cellular activity at the molecular level. A profound understanding of the mechanisms of action of retinoids is essential for the proper application of existing treatments and the development of more effective and safer therapeutic and cosmetic products.

Keywords: retinoids, structure, acne, skin diseases.

Актуальность. По данным за 2020 год, распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в Беларуси составила 3 540 случаев на 100 тысяч населения. Ретиноиды остаются важным инструментом в лечении акне, псориаза, фотостарения и других дерматозов. Это делает актуальным изучение их структур и механизмов действия.

Цель: систематизация литературных данных о молекулярных структурах, механизмах действия, клиническом применении в дерматологии и побочных эффектах.

Задачи:

1. Изучение и систематизация литературных данных о ретиноидах как о химических веществах.
2. Анализ эффективности применения различных групп ретиноидов в дерматологической практике.

Результаты и их обсуждение. Ретиноиды - класс химических соединений, являющихся производными витамина А. Основные пищевые источники витамина А - растения с каротиноидными пигментами (например, батат и морковь) и печень животных. После попадания в организм витамин А всасывается в проксимальном

отделе тонкой кишки в составе хиломикронов. Внутри организма витамин А преобразуется в несколько метаболитов, называемых ретиноидами, которые отличаются главным образом полярной концевой группой: гидроксильной у ретинолов, альдегидной у ретиналей, карбоксильной у ретиноевых кислот и сложноэфирной у ретиниловых эфиров.

Химическая структура ретинола включает циклогексеновое кольцо (В-ионона) с тремя метильными группами (в 1, 1 и 5 положениях), изопреноидную боковую цепь и первичную спиртовую группу. Сопряженная система чередующихся двойных связей C=C в полиеновой боковой цепи отвечает за цвет ретиноидов (чаще желтый). В-иононовые кольца образуют гидрофобную часть молекулы, которая специфически связывается с транспортными белками. Конечный фрагмент - первичная спиртовая группа - позволяет окисление до ретинальдегида или ретиноевой кислоты.

Ретиноиды представляют собой производные молекулы витамина А с замещениями во всех трёх её структурных доменах. Ретиноиды можно поделить на: натуральные (ретинол, ретинальдегид, ретиноевая кислота, ретиниловые эфиры) и синтетические аналоги (адапален, изотретиноин). На сегодняшний день выделяют четыре поколения ретиноидов, отличающихся по молекулярной структуре и селективности к ядерным рецепторам: от природных ненасыщенных форм (третиноин, изотретиноин) до высокоселективного агониста RAR- γ – трефаротена.

Ретиноиды первого поколения - природные неароматические изомеры ретиноевой кислоты (третиноин, изотретиноин, алитретиноин, ретинол и его эфиры). Эти соединения сохраняют циклическую структуру витамина А, но модифицированы в области боковой цепи. Третиноин работает в качестве агента для восстановления как поврежденной ультрафиолетом, так и возрастной кожи.

Ретиноиды второго поколения - моноароматические производные (этретинат, ацитретин, мотретинид), характеризующиеся большей гидрофобностью и липофильностью. Получены путём изменения циклического кольца витамина А.

Ретиноиды третьего поколения - полигидроароматические производные нафтоевой кислоты, включая адапален и тазаротен. Их жёсткая структура (по сравнению с предыдущими поколениями) ограничивает спектр связываемых рецепторов. Тазаротен гидролизируется до тазаротеновой кислоты, которая связывается с рецепторами ретиноевой кислоты. Это взаимодействие приводит к регуляции и экспрессии генов, реагирующих на ретиноиды, включая те, которые участвуют в пролиферации клеток и воспалении, что является отличительной чертой псориаза, состояния, характеризующегося повышенной пролиферацией эпидермиса и воспалением. Адапален является модулятором процессов клеточной дифференцировки, кератинизации и воспаления, которые вовлечены в развитие acne vulgaris. Селективно связываясь с ядерными γ -рецепторами ретиноевой кислоты сально-волосяного фолликула, адапален уменьшает «сцепленность» кератиноцитов в устье сально-волосяных фолликулов и ускоряет их десквамацию. Не вызывает выраженного раздражения, шелушения и резкую сухость кожи, поскольку не взаимодействует с ядерными α -рецепторами ретиноевой кислоты, что позволяет свести побочные реакции к минимуму. Оказывает противовоспалительное действие,

влияя на факторы воспаления. Молекула устойчива к воздействию ультрафиолета и кислорода.

Ретиноиды четвертого поколения - высокоселективные агонисты рецептора RAR- γ (трафаротен), не обладающие классической структурой ретиноида, но сохраняющие специфическую активность.

Действие ретиноидов осуществляется с помощью рецепторов. Существует два основных класса рецепторов, связывающихся с ретиноидами: ретинол-связывающие белки и ядерные ретиноидные рецепторы.

Ретинол-связывающие белки необходимы для стабилизации гидрофобных ретиноидов в водной среде. Например RBP4 (Retinol-Binding Protein 4) - это основной транспортный белок ретинола в плазме крови. Он связывает ретинол в печени и доставляет его к коже. Уровень RBP4 в крови коррелирует с запасами витамина А в организме. CRBP1 (Cellular Retinol-Binding Protein 1) - это внутриклеточный переносчик ретинола. Он участвует в доставке ретинола к ферментам (например, к ретинолдегидрогеназе для окисления в ретиналь) и стабилизации ретинола, защищая от неферментативного окисления.

Синтетические ретиноиды связываются с ядерными рецепторами RAR (ретиноидные рецепторы) и RXR (ретиноид X-рецепторы), что запускает каскад транскрипционных процессов. Это приводит к изменению экспрессии генов, регулирующих клеточную пролиферацию, дифференциацию и апоптоз, нормализует процессы керatinизации и способствует обновлению тканей. После местного применения ретиноиды быстро проникают через роговой слой кожи и достигают клеток-мишеней, где подвергаются метаболическим превращениям. При системном применении ретиноиды метаболизируются в печени.

Применение ретиноидов возможно как местно, так и системно, однако их клиническое использование ограничено высоким риском тератогенности и большим периодом полураспада, что делает необходимым тщательный подбор препарата в зависимости от тяжести дерматологической патологии и состояния пациента. Показания к применению системных ретиноидов: 3-я и 4-я стадии акне, склонность к образованию рубцов, безрезультативность наружных методов терапии. Пероральные ретиноиды, используемые в практике, включают ацитретин для лечения псориаза и изотретиноин для лечения тяжелых узловатых угрей. Допускается одновременное применение нескольких топических средств, действующих на различные аспекты патогенеза акне (клиндамицин, эритромицин, бензоил пероксид).

Наиболее часто в клинической практике решения как дерматологических и косметологических проблем применяется «золотой стандарт» адапален. Он нормализует работу сальных желез, имеет противовоспалительный эффект и применяется при профилактике пост-акне. Также применяется при кератозах и других дерматологических заболеваниях, связанных с нарушением клеточной дифференциации.

Несмотря на высокую клиническую эффективность, топические ретиноиды могут вызывать местное раздражение, сухость, фоточувствительность, ретиноевый дерматит, нарушение липидного бислоя кожи. Ретиноиды вызывают умеренное повышение показателей печеночных ферментов, обычно проходящее бессимптомно.

Ацитретин и изотретиноин, обладающим тератогенным и эмбриотоксическим действием, противопоказаны беременным и планирующим беременность женщинам. Связывают это с периодом полувыведения данных лекарственных средств: для ацитретина он составляет 2 дня, однако в организме он может превращаться в этретинат, обладающий периодом полувыведения до 100 дней, а для полного полного выведения из организма потребуется время, равное 7 периодам полувыведения.

Основными подходами для минимизации побочных эффектов при сохранении терапевтического действия являются: ввод ретиноидов по “ретиноевой лестнице” (начиная с малых концентраций 2-3 раза в неделю, постепенно увеличивая частоту нанесения), метод “бутерброда”, дополнение противовоспалительными и барьер-восстанавливающими компонентами (церамиды, лизат бифидобактерий, аллантоин).

Будущие исследования направлены на разработку синтетических ретиноидов, обладающих высокой специфичностью к целевым рецепторам и сниженным риском побочных эффектов, а также на оценку их потенциала в комбинированной терапии с другими дерматологическими препаратами.

Выводы:

1. В клинической практике выбор конкретного ретиноида (топического или системного) должен базироваться на тяжести дерматологического процесса, профиле безопасности и потребности минимизировать системную абсорбцию и тератогенный риск.

2. Топические ретиноиды развивались на протяжении десятилетий от третиноина первого поколения, который до сих пор является широко используемым методом лечения для многих дерматологов, до ретиноидов третьего и четвертого поколения, которые имеют преимущества в эффективности, переносимости, фотостабильности и других показаниях.

3. На основе анализа литературных данных можно сделать вывод о высокой эффективности применения ретиноидов в терапии тяжелых форм акне.

Литература

1. Волкова, Е. Н. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью / Е. Н. Волкова, Н. К. Осипова, А. А. Григорьева, В. В. Платонов // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 1. – С. 74–78.
2. Музыченко, А. П. Как лечить тяжелые дерматозы? / А. П. Музыченко // Медицинский вестник [Электронный ресурс] / БГМУ. – 2021. – 17 дек. – Режим доступа: <https://medvestnik.by/>. – Дата доступа: 18.04.2025.
3. Молочков, В. А. Акне: клиника, диагностика, лечение: учеб. пособие / В. А. Молочков, Т. Б. Семенова, А. В. Молочков, Л. В. Корнева. – М.: [б. и.], 2006. – 18 с.
4. Современный взгляд на патогенез акне и новые возможности терапии заболевания [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <https://pro.bhub.com.ua/ru/cosmetology/retinoidy-v-lecevnoj-i-kosmeticeskoj-praktike>. – Дата доступа: 15.01.2023.
5. Четыркин, С. В. Клеточные ретинолсвязывающие белки. Свойства и функции / С. В. Четыркин, Л. А. Чернухина, Г. В. Донченко // Биополимеры и клетка. – 2000. – Т. 16, № 4. – С. 443. – (Институт биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины).
6. Четыркин, С. В. Транспорт ретинола в клеточное ядро *in vitro* / С. В. Четыркин, Л. А. Чернухина, Г. В. Донченко // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 15–21.