



Глава 2

Дерматологические эффекты и клиническое применение ретиноидов

2.1. Косметические и лекарственные ретиноиды

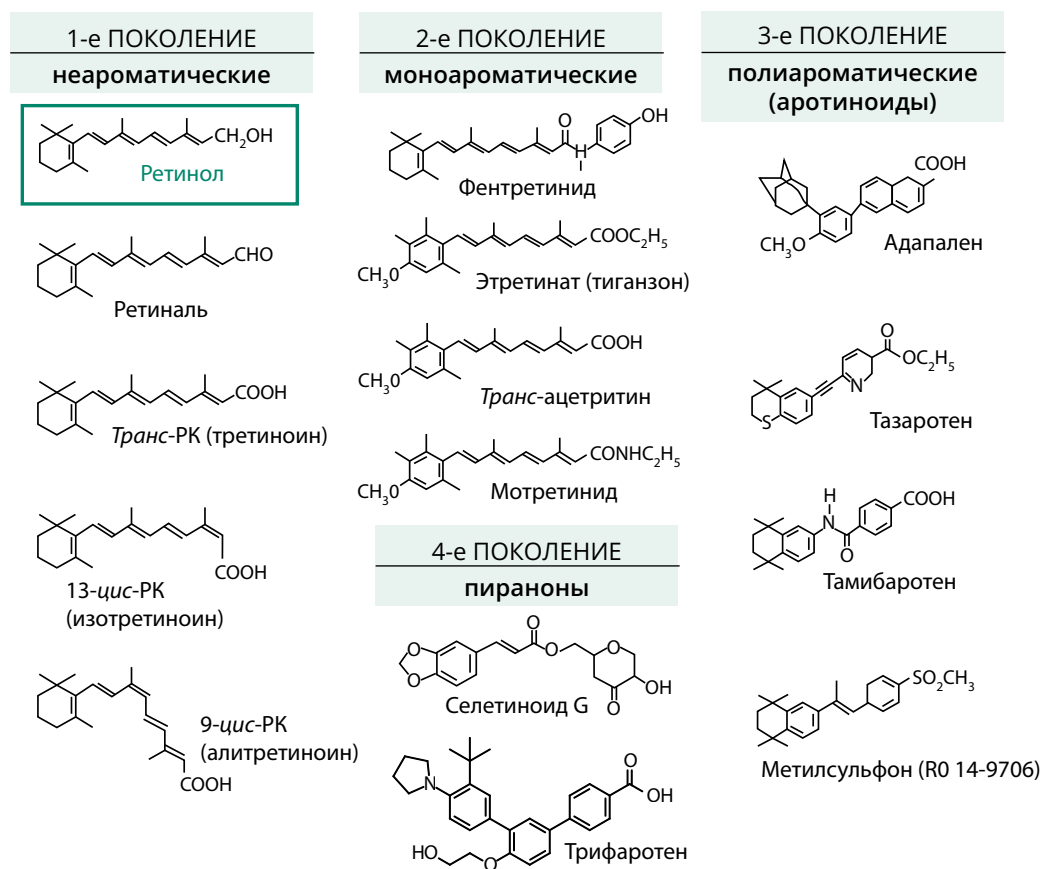
Кожа, будучи органом с высоким регенераторным потенциалом, отличается высокой чувствительностью к ретиноидам — веществам, регулирующим деление и созревание клеток. Небольшие липофильные ретиноиды легко проникают через роговой слой, достигают живых клеток и захватываются ими, подвергаясь внутри клеток последовательным превращениям до активных форм или неактивных метаболитов. Нанесение ретиноидов на кожу в составе лекарственных или косметических композиций является эффективным терапевтическим способом

для решения дерматологических и эстетических задач на местном уровне.

С этой целью используются как эндогенные (характерные для животных) ретиноиды (собственно, витамин А) — эфиры ретинола, ретинол, ретиналь и ретиновые кислоты, так и вещества, не относящиеся к витамину А (**рис. I-2-1**). Среди последних есть природные вещества растительного происхождения (см. ч. II, гл. 7) и вещества, не встречающиеся в живой природе. Некоторые из этих веществ имеют схожее с витамином А строение, другие на него совсем не похожи,

Рис. I-2-1.

РЕТИНОИДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



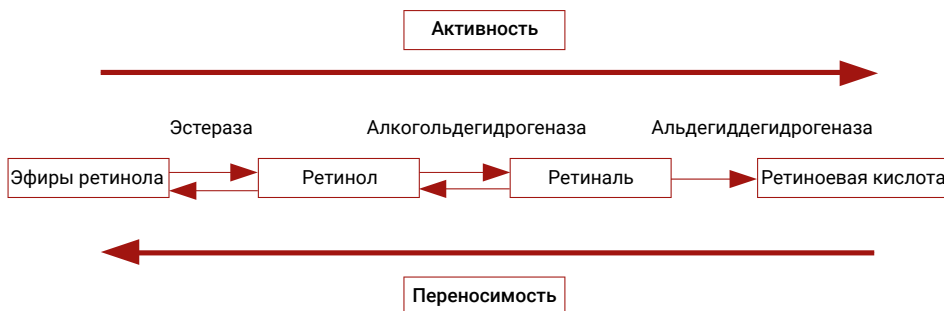
однако все они способны взаимодействовать с рецепторами ретиноевой кислоты и проявляют ретинолоподобную активность (правда, в ограниченном объеме).

Первыми в медицине стали применяться эндогенные ретиноиды — ретинол, ретиналь, третиноин, 9-*цис*-ПК (алитретиноин) и 13-*цис*-ПК (изотретиноин), по этой причине их называют ретиноидами 1-го поколения. Со временем стали появляться их искусственные аналоги. Ретиноиды 2-го поколения (фентренид, этретинат, мотренид, *транс*-ацитретин) близки по строению к эндогенным ретиноидам, однако имеют в своей молекуле одно ароматическое кольцо (Chiricozzi A. et al., 2017). А вот ретиноиды 3-го и 4-го поколений даже отдаленно не похожи на витамин А (Carazo A. et al., 2021).

Ретиноиды 3-го и 4-го поколений изначально являются активными соединениями (Hubbard B.A. et al., 2014), в то время как эфиры ретинола, ретинол и ретиналь сами по себе не активны и в клетке проходят через ряд превращений до активной формы — ретиноевой кислоты (Riahi R.R. et al., 2016). Чем ближе к активной форме, тем выше терапевтическая эффективность эндогенного ретиноида (Motamedi M. et al., 2022). Сопоставление активности и переносимости ретиноидов приведено на **рис. 1-2-2** (Sorg O. et al., 2006). Так, по сравнению с ретиноевой кислотой

Рис. 1-2-2.

АКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РЕТИНОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ
(Milosheska D. et al., 2022)



Лекарственные и косметические ретиноиды: в чем разница?

Принципиальным отличием между косметическими и лекарственными ретиноидами является способность связываться с ядерным рецептором. Если она есть, то вещество относится к лекарственным средствам со всеми вытекающими последствиями, в том числе — запретом на включение в косметические средства.

Таким образом, РК не может присутствовать в косметике. В то же время эфиры ретинола, ретинол и ретиналь могут использоваться и в составе косметических, и в составе лекарственных препаратов (**рис. 1-2-3**).

Это объясняется соображениями безопасности, поскольку риски и выраженность побочных негативных реакций кожи на топические ретиноиды прямо пропорциональна их активности и дозировке. В случае лекарственного средства легче контролировать применяемую дозу, нежели при использовании косметики.

Рис. 1-2-3.

КОСМЕТИКА ИЛИ ЛЕКАРСТВО: ПРИНЦИП ВЫБОРА РЕТИНОИДОВ

ЛЕКАРСТВО

Взаимодействие
с ядерными рецепторами

ЕСТЬ

Биоактивные формы:

- Транс-РК (третиноин)
- 9-цис-РК (алитретиноин)
- 13-цис-РК (изотретиноин)
- Синтетические ретиноиды

КОСМЕТИКА

Взаимодействие
с ядерными рецепторами

НЕТ

Неактивные формы

(предшественники или метаболиты):

- Эфиры ретинола
- Ретинол (чистый витамин А)
- Ретиналь
- Оксоретиноиды

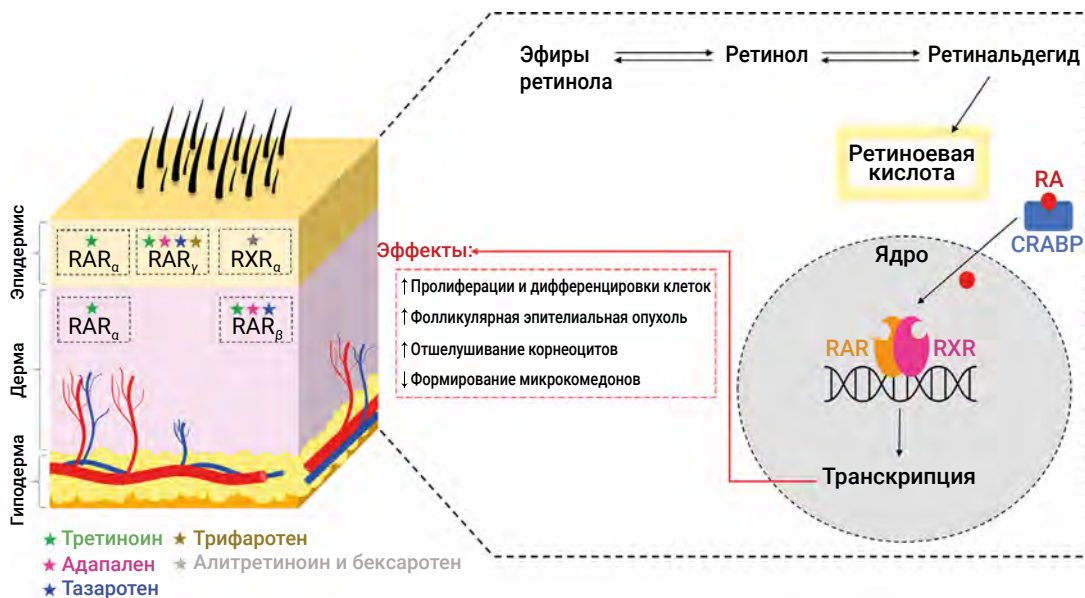
(третиноином) выраженность биологических эффектов ретинола примерно в 10 раз слабее (Tetali B. et al., 2020). Например, ретинол в концентрации 0,25% считается столь же эффективным, что и 0,025% третиноин без серьезных нежелательных явлений (Duell E.A. et al., 1997).

Поскольку синтетические ретиноиды имеют не одинаковое по силе сродство к разным типам ядерных рецепторов ретиноевой кислоты, их эффективность и переносимость также будут иметь отличия.

Подтипы рецепторов распределены по слоям кожи неравномерно (**рис. II-2-4**): RAR γ обнаруживаются в эпидермисе, RAR β — преимущественно в дерме и других тканях организма, а RXR α — во всех слоях кожи (Millikan L.E. et al., 2000). Третиноин обладает высоким сродством ко всем трем подтипам рецепторов ретиноевой кислоты, тогда как адапален — избирательным сродством к RAR β и RAR γ . Рецептор

Рис. I-2-4.

РЕТИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В КОЖЕ (Motamedi M. et al., 2022)



RAR γ связан с терминальной дифференцировкой кератиноцитов. Поскольку аномальная дифференцировка является отличительной чертой *acne vulgaris*, высокая селективность к RAR γ может наделить синтетические ретиноиды III и IV поколения клиническими преимуществами при лечении акне. На данный момент ретиноиды одобрены к применению при акне, псориазе, кожной Т-клеточной лимфоме и саркоме Капоши, а также для коррекции признаков фотостарения (**табл. 1-2-1**). Кроме того, они используются вне зарегистрированных показаний при волосяном кератозе, ихтиозе и гиперпигментации (Sami N. et al., 2021). Трифаротен на данный момент является единственным представителем 4-го поколения ретиноидов и зарегистрирован как лекарственное средство для лечения врожденного ихтиоза.

Предлагаемый сегодня спектр косметических продуктов с ретинолом достаточно широк — от кремов для лица до средств по уходу за ногтями. Вот основные категории ретиноловой косметики.

1. Средства для ухода за кожей лица:
 - для омоложения кожи (профилактика и коррекция возрастных изменений кожи);
 - для кожи с повышенной себосекрецией;
 - при себорее;
 - для кожи с акне (невоспалительная комедональная стадия, папульная стадия);
 - для коррекции постакне;
 - для ухода за кожей при бляшечном псориазе.
2. Косметика после загара (для профилактики и коррекции фотостарения).
3. Средства по уходу за ногтями.
4. Средства для химического пилинга.

Встречаются даже солнцезащитные средства с ретинолом, хотя, честно говоря, не совсем понятно, для чего в них включен ретинол: при попадании под прямые солнечные лучи вся его активность тут же исчезает. Гораздо более обоснованным является