

КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ РЕТИНОИДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕРМАТОЛОГИИ

**Николаева Т. В. ORCID ID 0000-0003-2514-6332,
Пострелко М. Д. ORCID ID 0009-0001-7182-6227,
Николаев А. Д. ORCID ID 0000-0002-8978-0773,
Вознесенская Н. В. ORCID ID 0009-0008-1986-813X**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Оренбург, Российская Федерация, e-mail: orenderma@yandex.ru*

Цель исследования состояла в обобщении и систематизации современных сведений о классификации и механизмах действия ретиноидов, применяемых в дерматологии. Проведен поиск публикаций в базе данных PubMed за период с 2016 по 2025 г.; поисковый запрос составлен с использованием терминов MeSH и ключевых слов: (retinoid AND skin AND (classification OR mechanism OR pharmacokinetics OR pharmacodynamics OR receptors OR effects)). Ретиноиды – соединения природного или синтетического происхождения, имеющие с ретинолом структурное или функциональное сходство. Ретиноиды, применяемые в дерматологии, классифицируют на четыре поколения, на основе их химической структуры, хронологии их открытия и введения в медицинскую практику. Первое поколение представлено природными ретиноидами с неселективным действием: ретинолом, ретиналем, третиноином, изотретиноином и алитретиноином. Второе поколение включает синтетические моноароматические производные первого поколения этретионат и ацитретин. Третье поколение представлено полиароматическими соединениями адапаленом, тазаротеном и бексаротеном. Трифаротен – единственный представитель четвертого поколения ретиноидов. Ретиноиды являются лигандами ядерных рецепторов семейств, имеющих различные изоформы и специфичную тканевую экспрессию. Ретиноиды регулируют экспрессию генов, которые участвуют в регуляции клеточного цикла, дифференцировке, пролиферации и апоптозе клеток кожи, обновлении внеклеточного матрикса, модуляции активности факторов роста и цитокинов, регуляции воспаления, дифференцировке иммунных клеток. Основной механизм действия ретиноидов заключается в активации ядерных рецепторов, взаимодействующих с ретиноидами. Ретиноиды третьего и четвертого поколений характеризуются селективностью связывания с изоформами рецепторов ретиноидов, что улучшает профиль их безопасности и переносимость. Плейотропные эффекты ретиноидов преимущественно обусловлены разнообразием и тканевой специфичностью изоформ ядерных рецепторов, которые они активируют. Ретиноиды, применяемые в дерматологии, проявляющие избирательную селективность связывания рецепторов ретиноидов, характеризуются большей безопасностью и лучшей переносимостью.

Ключевые слова: ретиноиды, классификация, механизм, рецепторы, эффекты.

CLASSIFICATION AND MECHANISMS OF ACTION OF RETINOIDS USED IN DERMATOLOGY

**Nikolaeva T. V. ORCID ID 0000-0003-2514-6332,
Postrelko M. D. ORCID ID 0009-0001-7182-6227,
Nikolaev A. D. ORCID ID 0000-0002-8978-0773,
Voznesenskaya N. V. ORCID ID 0009-0008-1986-813X**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the
Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation, e-mail: orenderma@yandex.ru*

The aim of the study was to summarize and systematize current information on the classification and mechanisms of action of retinoids used in dermatology. A search of publications in the PubMed database for the period from 2016 to 2025 was conducted; The search query was compiled using MeSH terms and keywords: (retinoid AND skin AND (classification OR mechanism OR pharmacokinetics OR pharmacodynamics OR receptors OR effects)). Retinoids are compounds of natural or synthetic origin that have structural or functional similarity to retinol. Retinoids used in dermatology are classified into four generations based on their chemical structure, the chronology of their discovery, and the introduction into medical practice. The first generation is represented by natural retinoids with non-selective action: retinol, retinal, tretinoin, isotretinoin, and alitretinoin.

The second generation includes first-generation synthetic monoaromatic derivatives tretinoin and acitretin. The third generation is represented by the polyaromatic compounds adapalene, tazarotene, and bexarotene. Trifarotene is the only representative of the fourth generation of retinoids. Retinoids are ligands of nuclear receptors, which have various isoforms and specific tissue expression. Retinoids regulate the expression of genes involved in cell cycle regulation, differentiation, proliferation, and apoptosis of skin cells, extracellular matrix renewal, modulation of growth factor and cytokine activity, regulation of inflammation, and immune cell differentiation. The primary mechanism of retinoid action is the activation of nuclear receptors that interact with retinoids. Third- and fourth-generation retinoids are characterized by selective binding to retinoid receptor isoforms, which improves their safety profile and tolerability. The pleiotropic effects of retinoids are primarily due to the diversity and tissue specificity of the receptor isoforms they activate. Retinoids used in dermatology, which exhibit selective binding to retinoid receptors and are characterized by greater safety and better tolerability.

Keywords: retinoids, classification, mechanism, receptors, effects.

Введение

Ретиноиды – соединения природного или синтетического происхождения, имеющие с ретинолом структурное или функциональное сходство, проявляющееся в способности связываться с соответствующими ядерными рецепторами и (или) активировать их, и индуцировать транскрипцию соответствующих генов непосредственно, или после метаболической трансформации [1–3]. Многогранное влияние ретиноидов на функции кожи опосредовано их регуляторной ролью по отношению к основным клеточным дифференциям, представленным в коже, включая кератиноциты межфолликулярного эпидермиса и волосяного фолликула, себоциты, иммунные клетки. Эндогенные ретиноиды, к которым относят ретинол и ретиноевую кислоту, являются важнейшими регуляторами функции иммунокомпетентных клеток, определяют дифференцировку Т-клеток в регуляторные Т-клетки, предотвращающие аутоагрессию и являющиеся источником трансформирующего фактора роста- β , модулирующего иммунные и воспалительные реакции [4, 5]. Благодаря перечисленным эффектам ретиноиды широко используются в дерматологии для лечения кожных воспалительных заболеваний, включая акне, розацеа, псориаз; применяются в лечении дерматозов, сопровождающихся нарушением кератинизации, таких как ихтиозы, кератодермии, красный отрубевидный лишай, а также для химиопрофилактики и лечения немеланомных раков кожи и первичных кожных Т-клеточных лимфом [2].

Цель исследования – обобщение и систематизация современных сведений о классификации и механизмах действия ретиноидов, применяемых в дерматологии.

Материал и методы исследования

Поиск публикаций проводился в базе данных PubMed за 10 лет, с 2016 по 2025 г. Поисковый запрос был составлен с использованием терминов рубрик медицинской тематики (Medical Subject Headings (MeSH) и ключевых слов, связанных с целью исследования: (retinoid AND skin AND (classification OR mechanism OR pharmacokinetics OR pharmacodynamics OR receptors OR effects)), соответственно (ретиноид И кожа (классификации ИЛИ механизм ИЛИ фармакокинетика ИЛИ фармакодинамика ИЛИ рецепторы ИЛИ эффекты)). Дополнительные

фильтры не применялись. Поисковый запрос выявил 1674 источника литературы. Далее производились дедубликация и скрининг на основе заголовков и аннотаций статей с использованием следующих критериев отбора: мы включали в обзор те статьи, которые содержали информацию о механизмах действия ретиноидов, применяемых в дерматологии, или описывали возможные варианты классификации ретиноидов, применяемых в дерматологии. Исключались статьи, которые не соответствовали тематике исследования. На этапе скрининга отбирались также те статьи, изучив название и аннотацию которых включить или исключить из исследования однозначно было невозможно. После скрининга было отобрано 124 статьи, среди которых 31 статья дублировалась. Оставшиеся 93 статьи были подвергнуты полнотекстовому анализу. Отбор производился на основе вышеописанных критериев. По результатам отбора были выбраны 25 источников, вошедшие в настоящий обзор. Были поставлены два исследовательских вопроса: во-первых, каковы современная классификация ретиноидов и принципы ее построения, во-вторых, какие механизмы опосредуют биологические и терапевтические эффекты ретиноидов в коже. Подготовка настоящего обзора проводилась с учетом принципов подготовки обзоров [6, 7].

Результаты исследования и их обсуждение

Накопленные с 1913 г. факты о плейотропных эффектах ретинола в коже привели к целенаправленному синтезу соединений, обладающих аналогичными свойствами [8]. С учетом молекулярной структуры, хронологии синтеза и химических и биологических свойств соединений, ретиноиды классифицируют на четыре поколения [5, 9]. Соединения первого поколения обнаруживаются в пище, за исключением некоторых природных метаболитов, образующихся в организме. Представители второго, третьего и четвертого поколений являются синтетическими производными, основанными на исходной структуре ретиноевой кислоты, и используются в терапии кожных болезней. Все ретиноиды обладают общей структурой и схожими физико-химическими свойствами, несмотря на это их воздействие на организм человека может значительно различаться.

Первое поколение представлено природными ретиноидами с неселективным действием: ретинолом, ретиналем, третиноином, изотретиноином и алитретиноином [2, 10]. Ретинол – это соединение, относящееся к эндогенным природным ретиноидам [4]. Молекула ретинола состоит из циклогексенового кольца, изопреновой боковой цепи с четырьмя двойными связями в *транс*-конфигурации, и спиртовой группы. Ретиноиды первого поколения сохраняют циклическую структуру ретинола с изменениями, происходящими в полярной концевой группе и полиеновой боковой цепи [9]. Биологическая активность ретинола в организме человека невысока, однако ретинол является субстратом для синтеза окисленных метаболитов 11-*cis*-ретиноальдегида и ретиноевой кислоты (RA) [4, 11, 12].

Последняя представлена двумя разными по химическому строению соединениями: полностью трансретиноевой кислотой (*all-trans*-RA, *AT*-RA) и *9-cis*-RA, называемых соответственно третиноином и алитретиноином [1, 4]. Изотретиноин, химически соответствующий *13-cis*-RA, был первой синтезированной молекулой ретиноидов и первым пероральным ретиноидом, одобренным в 1982 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения тяжелой резистентной формы акне, благодаря способности уменьшать воспаление вследствие ингибирующего действия на моноциты и нейтрофилы, а также способности к ремоделированию сальных желез [9]. Однако несмотря на близкое структурное сходство (*cis-trans*-изомеры), *AT*-RA и *13-cis*-RA имеют разную фармакокинетику при применении в качестве лекарственных средств. Кроме того, с целью повышения химической стабильности, были получены эфиры ретинола – ретинола ацетат, ретинола пальмитат [1, 9].

Второе поколение ретиноидов, включающее этретинат и ацитретин, – синтетические моноароматические соединения, полученные на основе соединений первого поколения, путем замещения циклогексенового кольца бензольным кольцом [1, 11]. Указанная химическая модификация придала полученным молекулам бóльшую липофильность и привела к увеличению биодоступности, по сравнению с ретиноидами первого поколения [9, 11]. Этретинат – высоколипофильный препарат, отличающийся сильным сродством к жировой ткани, длительным периодом полувыведения, составляющим примерно 120 дней, и возможностью сохранения в организме после прекращения приема в течение более чем трех лет. Высокий тератогенный риск, длительно сохраняющийся после отмены этретината, был одним из важных факторов прекращения использования этого препарата [10]. Ацитретин – активный метаболит этретината, с меньшей липофильностью и коротким периодом полувыведения, составляющим 2 дня [9]. Химическая структура этретината и ацитретина сходна, в их молекулах циклогексеновое кольцо ретинола замещено 4-метокси-2,3,6-триметил фенильной группой [10]. Структурным отличием ацитретина от этретината является отсутствие этилового эфира при наличии изопреновой боковой цепи, аналогичной RA [10]. В присутствии этанола небольшие количества ацитретина ретроифицируются в этретинат, который может оставаться в жировой ткани в течение длительного времени [11].

Особенности химической структуры RA в виде наличия ненасыщенных двойных связей в боковой цепи определили возможность синтеза полиароматических соединений ретиноидов третьего поколения, таких как адапален, тазаротен и бексаротен [2, 8]. Тазаротен относится к ацетиленовому классу ретиноидов и представляет собой пролекарство, его активным метаболитом является тазаротеновая кислота [5]. Адапален – это нафталенкарбоновая кислота с ретиноидоподобной активностью [1]. Отличительные

структурные особенности соединений третьего поколения ретиноидов определяют их селективность по отношению к рецепторам [4, 5].

Трифаротен – единственный представитель четвертого поколения ретиноидов [5]. Он характеризуется высокой специфичностью, низкой токсичностью и стабильностью в коже [2, 13].

Ретиноиды регулируют экспрессию генов, которые участвуют в регуляции клеточного цикла, дифференцировке, пролиферации и апоптозе кератиноцитов, обновлении внеклеточного матрикса, модуляции активности факторов роста и цитокинов, регуляции воспаления, дифференцировке иммунных клеток [13–15]. Механизм действия ретиноидов заключается в активации нескольких семейств ядерных рецепторов. Хронологически первым был открыт рецептор ретиноевой кислоты α (RAR α), который функционально характеризовался способностью связываться с AT-RA с высокой аффинностью. Позднее были описаны дополнительные рецепторы, взаимодействующие с ретиноидами. Эти рецепторы называют ретиноидными рецепторами. Последние объединены в четыре семейства, включая семейство рецепторов ретиноевой кислоты (RAR), семейство рецепторов ретиноида X (RXR), семейство RAR-связанных орфанных рецепторов (ROR) и семейство рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) [2, 12, 13]. Каждый тип рецепторов имеет несколько изоформ, экспрессия которых тканеспецифична [12, 14].

Ядерные рецепторы, взаимодействующие с ретиноидами, имеют сходную организацию. Основными их структурно-функциональными компонентами являются лиганд-связывающий домен (ЛСД), домен связывания дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК-связывающий домен, ДСД) и объединяющая их шарнирная область. Наличие ДСД позволяет ядерным рецепторам, взаимодействующим с ретиноидами, после связывания с лигандом, выступать в качестве транскрипционных факторов, влияя на экспрессию генов-мишеней, посредством чего обеспечиваются геномные эффекты ретиноидов [12, 15].

Семейство ядерных рецепторов ретиноевой кислоты представлено тремя изоформами (RAR- α , RAR- β , RAR- γ). В физиологических условиях лигандами для RAR являются AT-RA и 9-*cis*-RA, – основные природные производные витамина А [9, 13, 16]. Изоформа RAR α – широко экспрессируется в организме, изоформа RAR β – преимущественно в головном мозге, почках и печени. RAR γ экспрессируются главным образом в эпидермисе [13].

Второе семейство рецепторов с высокой аффинностью к ретиноидам – семейство RXR. Подобно RAR, семейство RXR представлено тремя изоформами (RXR α , β и γ) с различным распределением в организме. Как RAR, так и RXR присутствуют в нормальной коже. Изоформа RAR- γ составляет почти 90 % RAR в эпидермисе человека, при этом наиболее специфичным лигандом для RAR является третиноин (AT-RA). Подтип RXR- α составляет

почти 90 % RXR, которые избирательно активируются алитретиноином и изотретиноином, но могут связываться и с третиноином. Следовательно, между семействами RAR и RXR имеются функциональные различия, которые зависят от структуры ЛСД, что, в свою очередь, определяет специфичный лиганд [3, 8, 13]. В коже человека, при связывании AT-RA с ЛСД, RAR претерпевают конформационные изменения, позволяющие гетеродимеризацию с RXR, которая необходима для активации транскрипции целевых генов при связывании RAR с лигандом [3, 8]. Комплекс гетеродимеров после связывания с ретиноидом распознает специфические последовательности ДНК, называемые элементами ответа на ретиноевую кислоту (RARE), находящимися в промоторной области целевых генов. Это приводит к активации или подавлению генов, ответственных за регуляцию роста, дифференцировки и апоптоза клеток [3, 17, 18]. Для связывания с RARE и инициирования транскрипционной активности гетеродимеру требуется только специфический для RAR ретиноид (AT-RA). Присутствие ретиноида, связывающегося с RXR (9-*cis*-RA), не приводит к дополнительной трансактивации, индуцированной лигандом RAR. Однако для функционирования гетеродимера белок RXR должен физически присутствовать и связываться с белком RAR [3, 19].

Ретиноиды, применяемые в дерматологии, характеризуются разной аффинностью к рецепторам. В то время как 13-*cis*-RA (изотретиноин), а также ацитретин преимущественно связываются с RAR, а бексаротен – с RXR, 9-*cis*-RA (алитретиноин) проявляет сродство к обоим рецепторам и, таким образом, представляет собой эндогенный двойной (RAR/RXR) агонист ретиноидных рецепторов [4, 20, 21]. Синтетические ретиноиды третьего поколения избирательно связываются с различными рецепторами RAR. Так, избирательность адапалена в отношении RAR β и RAR γ способствует снижению выраженности ретиноевого дерматита, наряду со способностью регулировать эпидермальную дифференцировку, десквамацию кератиноцитов и противовоспалительной активностью. Он модулирует клеточную дифференцировку, регулирует десквамацию, обладает противовоспалительными свойствами, благодаря своей селективности к рецепторам, он вызывает меньшее раздражение кожи. Тазаротен обладает высокой аффинностью ко всем изоформам RAR, однако его аффинность примерно в 5–8 раз выше для изоформы RAR β . В коже RAR- γ является наиболее представленной изоформой, что обосновывает использование топических агонистов RAR- γ . Описание структуры домена связывания лиганда RAR- γ позволило разработать серию триарильных агонистов и привело к созданию трифаротена [5]. Он является сильным и селективным агонистом RAR- γ , со значительно меньшей активностью в отношении RAR- β и RAR- α , и отсутствием сродства к RXR. Связывание трифаротена с RAR- γ приводит к димеризации рецептора, присоединению его к специфическим RARE генов, регулируемых

ретиноидами. Изменения экспрессии генов являются основным способом, посредством которого трифартен оказывает свое противовоспалительное, комедолитическое и депигментирующее действие [2]. Бексаротен избирательно связывается с RXR и модулирует экспрессию генов и пролиферацию кератиноцитов, применяется для лечения T-клеточных лимфом кожи [13].

В дополнение к прямому связыванию RAR с сайтами RARE в регуляторных областях целевых генов, связанные с лигандами димеры RAR/RXR могут контролировать активность независимых от ретиноидов факторов транскрипции. Установлено влияние ретиноидов на транскрипционные факторы, ассоциированные с воспалением, такие как транскрипционные факторы семейств ядерного фактора (NF)-кВ (NF-кВ), и активаторный белок-1 (AP-1). Установлено, что взаимодействие соответствующих ретиноидов с RAR/RXR может ингибировать действие AP-1, что, возможно, объясняет противовоспалительные и другие клинические эффекты ретиноидов. Активность NF-кВ также может подавляться AT-RA [22].

RAR является не единственным партнером по гетеродимеризации для RXR. Рецептор тиреоидного гормона, рецептор эстрогена, конститутивный андростановый рецептор, рецептор витамина D и многие другие ядерные рецепторы могут выступать в качестве гетеродимерных партнеров для RXR. Поэтому широкий спектр эффектов ретиноидов (через 9-*cis*-RA) обусловлен не только механизмом действия RAR/RXR, но и физиологическими эффектами активации любых партнеров по гетеродимеризации RXR [6, 23]. Кроме того, лигандами RXR являются не только ретиноиды, активировать RXR могут олеиновая и докозогексаеновая кислоты, что наряду со способностью RXR ассоциироваться с другими ядерными рецепторами, усугубляет сложность сигнальных каскадов, запускаемых активацией рецепторов ретиноидов, и механизмов их плеiotропных эффектов [3, 5, 22].

Третьим семейством рецепторов, с которыми могут связываться ретиноиды, является семейство ROR. Как и в семействах RAR и RXR, семейство ROR также имеет три изоформы с тканеспецифичным характером экспрессии. Известно, что ROR α встречаются главным образом в печени и головном мозге, ROR β преимущественно экспрессируются в сетчатке и головном мозге, ROR γ обнаруживаются в печени и яичках. Важным отличием рецепторов семейства ROR является их способность функционировать независимо от рецепторов других семейств. Известно, что мономеры ROR, не нуждаясь в димеризации с другими рецепторами ретиноидов, связываются с элементами ответа, реагирующими на ROR (RORE), а лигандом с самым высоким сродством к ROR β является AT-RA [13].

Спектр плеiotропных эффектов ретиноидов, помимо активации рецепторов семейств RAR, RXR, ROR, расширяется за счет способности взаимодействовать с рецепторами, основными лигандами которых ретиноиды не являются. Так, для рецепторов, активируемых

пролифераторами пероксисом (PPAR), основными лигандами являются жирные кислоты [24]. Известные изоформы PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ функционируют при гетеродимеризации с RXR, при этом в кератиноцитах, как и в головном мозге и жировой ткани, преимущественно экспрессируется изоформа PPAR β/δ , которая обладает высоким сродством к AT-RA [13, 14]. Факт взаимодействия третиноина с указанной изоформой PPAR объясняет пролиферативный эффект ретиноидов в отношении кератиноцитов и их участие в энергетическом гомеостазе [13, 25]. Специфические лиганды PPAR γ ингибируют выработку воспалительных медиаторов и цитокинов, а также активность факторов транскрипции, таких как члены семейств NF- κ B и AP-1 [13, 14].

Как представители лигандов ядерных рецепторов, ретиноиды могут действовать независимо от классического механизма действия ядерных рецепторов по негеномному пути, который не требует транскрипции генов. AT-RA и другие ретиноиды могут активировать несколько клеточных киназ, например митоген-активированную протеинкиназу p38 (p38MAPK), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и внеклеточную сигнально-регулируемую киназу 1/2 (ERK1/2). Точные механизмы, лежащие в основе негеномных эффектов AT-RA, до конца не изучены, однако эти эффекты имеют важные последствия и должны учитываться при оценке воздействия ретиноидов на различные типы клеток [8].

Заключение

Таким образом, ретиноиды классифицируют на четыре поколения, что обусловлено их химической структурой и хронологией их открытия и введения в медицинскую практику. Ретиноиды являются лигандами ядерных рецепторов семейств RAR, RXR, ROR, PPAR, имеющих различные изоформы и тканевую специфичность экспрессии. В коже преимущественно экспрессируются изоформы RAR- γ , RXR- α , PPAR β/δ . Основные эффекты ретиноидов связаны с активацией ядерных рецепторов, в том числе и тех, основными лигандами которых ретиноиды не являются. Плейотропные эффекты ретиноидов преимущественно обусловлены разнообразием и тканевой специфичностью изоформ ядерных рецепторов, которые они активируют, и дополнительно расширяются за счет негеномных эффектов ретиноидов. Синтетические ретиноиды третьего и четвертого поколений, применяемые в дерматологии, характеризуются селективностью в отношении рецепторов ретиноидов, что определяет их большую безопасность и лучшую переносимость.

Список литературы

1. Zasada M., Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments // Postepy Dermatol. Alergol. 2019. Vol. 36. Is. 4. P. 392-

397. DOI: 10.5114/ada.2019.87443.

2. Cosio T., Di Prete M., Gaziano R., Lanna C., Orlandi A., Di Francesco P., Bianchi L., Campione E. Trifarotene: A Current Review and Perspectives in Dermatology // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9. Is. 3. P. 237. DOI: 10.3390/biomedicines9030237.

3. Polcz M. E., Barbul A. The Role of Vitamin A in Wound Healing // *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34. Is. 5. P. 695-700. DOI: 10.1002/ncp.10376.

4. Kislat A., Olah P., Kuchner M., Gerber P. A., Schrader J., Meller S., Homey B. The Endogenous Dual Retinoid Receptor Agonist Alitretinoin Exhibits Immunoregulatory Functions on Antigen-Presenting Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. Is. 11. P. 9654. DOI: 10.3390/ijms24119654.

5. Gudas L. J. Synthetic Retinoids Beyond Cancer Therapy // *Annu Rev. Pharmacol Toxicol.* // 2022. Vol. 6. Is. 62. P. 155-175. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-052120-104428.

6. Peters M. D. J., Marnie C., Tricco A. C, Pollock D., Munn Z., Alexander L., McInerney P., Godfrey C. M., Khalil H. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews // *JBIEvid. Synth.* 2020. Vol. 18. № 10. P. 2119-2126. DOI: 10.11124/JBIES-20-00167.

7. Veroniki A. A., Hutton B., Stevens A., McKenzie J. E., Page M. J., Moher D., McGowan J., Straus S. E., Li T., Munn Z., Pollock D., Colquhoun H., Godfrey C., Smith M., Tufte J., Logan S., Catalá-López F., Tovey D., Franco J. V. A., Chang S., Garritty C., Hartling L., Horsley T., Langlois E. V., McInnes M., Offringa M., Welch V., Pritchard C., Khalil H., Mittmann N., Peters M., Konstantinidis M., Elsmann E. B. M., Kelly S. E., Aldcroft A., Thirugnanasampanthar S. S., Dourka J., Neupane D., Well G., Akl E., Wilson M., Soares-Weiser K., Tricco A. C. Update to the PRISMA guidelines for network meta-analyses and scoping reviews and development of guidelines for rapid reviews: a scoping review protocol // *JBIEvid. Synth.* 2025. 23 (9912). DOI: 10.11124/JBIES-24-00308.

8. Szymański Ł., Skopek R., Palusińska M., Schenk T., Stengel S., Lewicki S., Kraj L., Kamiński P., Zelent A. Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin // *Cells*. 2020. Vol. 9. Is. 12. P. 2660. DOI: 10.3390/cells9122660.

9. Khalil S., Bardawil T., Stephan C., Darwiche N., Abbas O., Kibbi A. G., Nemer G., Kurban M. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects // *J. Dermatolog. Treat.* 2017. Vol. 28. Is. 8. P. 684-696. DOI: 10.1080/09546634.2017.1309349.

10. Vašková J., Stupák M., Vidová Ugurbaş M., Židzik J., Mičková H. Therapeutic Uses of Retinol and Retinoid-Related Antioxidants // *Molecules*. 2025. Vol. 30. Is. 10. P. 2191. DOI: 10.3390/molecules30102191.

11. Guenther L. C., Kunynetz R., Lynde C. W., Sibbald R. G., Toole J., Vender R., Zip C. Acitretin Use in Dermatology // *J. Cutan. Med. Surg.* 2017. Vol. 21 (3_suppl). P. 2S-12S. DOI: 10.1177/1203475417733414.
12. Napoli J. L. Post-natal all-trans-retinoic acid biosynthesis // *Methods Enzymol.* 2020. Vol. 637. P. 27-54. DOI: 10.1016/bs.mie.2020.02.003.
13. Carazo A., Macáková K., Matoušová K., Krémová L.K., Protti M., Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity // *Nutrients.* 2021. Vol. 13. Is. 5. P. 1703. DOI: 10.3390/nu13051703.
14. Chen W., Zhao S., Zhu W., Wu L., Chen X. Retinoids as an Immunity-modulator in Dermatology Disorders // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2019. Vol. 67. Is. 6. P. 355-365. DOI: 10.1007/s00005-019-00562-5.
15. VanBuren C. A., Everts H. B. Vitamin A in Skin and Hair: An Update // *Nutrients.* 2022. Vol. 14. Is. 14. P. 2952. DOI: 10.3390/nu14142952.
16. Ghyselinck N. B., Duester G. Retinoic acid signaling pathways // *Development.* 2019. Vol. 146. Is. 13. P. dev167502. DOI: 10.1242/dev.167502.
17. Quan T. Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol // *Biomolecules* 2023. Vol. 13. Is. 11. P. 1614. DOI: 10.3390/biom13111614.
18. Glass S. M., Tateishi Y., Guengerich F. P., Wang H. J. 3,4-Desaturation of retinoic acid by cytochrome P450 27C1 prevents P450-mediated catabolism // *Arch. Biochem. Biophys.* 2023. Vol. 15. Is. 743. P. 109669. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109669.
19. Giguère V., Evans R. M. Chronicle of a discovery: the retinoic acid receptor // *J. Mol. Endocrinol.* 2022. Vol. 69. Is. 4. P. T1-T11. DOI: 10.1530/JME-22-0117.
20. Forbat E., Ali F. R., Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne // *J. Dermatolog. Treat.* 2018. Vol. 29. Is. 7. P. 698-705. DOI: 10.1080/09546634.2018.1445194.
21. Khalil N. Y., Darwish I. A., Al-Qahtani A. A. Isotretinoin // *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2020. Vol. 45. P. 119-157. DOI: 10.1016/bs.podrm.2019.10.005.
22. Larange A., Cheroutre H. Retinoic Acid and Retinoic Acid Receptors as Pleiotropic Modulators of the Immune System // *Annu Rev. Immunol.* 2016. Vol. 20. Is. 34. P. 369-394. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055427.
23. Isoherranen N., Zhong G. Biochemical and physiological importance of the CYP26 retinoic acid hydroxylases // *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 204. P. 107400. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107400.
24. Stevison F., Hogarth C., Tripathy S., Kent T., Isoherranen N. Inhibition of the *all-trans* Retinoic Acid (*atRA*) Hydroxylases CYP26A1 and CYP26B1 Results in Dynamic, Tissue-

Specific Changes in Endogenous *atRA* Signaling // *Drug Metab. Dispos.* 2017. Vol. 45. Is. 7. P. 846-854. DOI: 10.1124/dmd.117.075341.

25. Napoli J. L. Cellular retinoid binding-proteins, CRBP, CRABP, FABP5: Effects on retinoid metabolism, function and related diseases // *Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 173. P. 19-33. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.01.004.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.