

Wpływ witaminy A na kondycję skóry

Influence of vitamin A on skin condition

HALINA BOJAROWICZ^{1/}, ANNA PŁOWIEC^{2/}

^{1/} Pracownia Technologii i Formy Kosmetyku, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

^{2/} absolwentka Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UMK

Witamina A jest składnikiem wielu preparatów stosowanych na skórę. Retinol i retinoidy należą do najbardziej efektywnych substancji opóźniających procesy starzenia. Witamina A wygładza i uelastycznia skórę, likwiduje drobne zmarszczki, zmniejsza przebarwienia, pobudza aktywność i zwiększa liczbę fibroblastów oraz produkcję włókien kolagenowych.

W kosmetykach najczęściej stosuje się retinol i palmitynian retinylu oraz retinal i beta-karoten. Palmitynian retinylu wpływa przede wszystkim na zewnętrzne warstwy naskórka. Jest zalecany w szorstkości i suchości skóry.

Działanie drażniące i niestabilność witaminy A to czynniki ograniczające jej stosowanie w recepturze kosmetycznej i farmaceutycznej. W ostatnim czasie opublikowano prace prezentujące nowe pochodne witaminy A o skuteczności i stabilności większej niż retinol, które są znacznie lepiej tolerowane niż kwas retinowy.

Słowa kluczowe: retinol, beta-karoten, retinoidy, skóra, kosmetyki anti-aging

Vitamin A is a component of many topical preparations. Retinol and retinoids belong to the most effective anti-aging substances. Vitamin A smoothes the skin out and gives it elasticity, reduces wrinkles and hyperpigmentation, increases the fibroblast number and activity, stimulates collagen production.

Retinol and retinyl palmitate, retinal and beta-carotene are the most frequently used components in cosmetic preparations. Retinyl palmitate influences first of all the external layers of the epidermis. It is recommended in roughness and dryness of the skin.

Irritating properties and instability of vitamin A restrict its application in the cosmetic and pharmaceutical formulas. Recently there have been published papers presenting new retinol derivatives of higher effectiveness and stability than retinol, tolerated considerably better than the retinoic acid.

Key words: retinol, beta-carotene, retinoids, skin, anti-aging cosmetics

© Probl Hig Epidemiol 2010, 91(3): 352-356

www.phie.pl

Nadesłano: 30.07.2010

Zakwalifikowano do druku: 25.08.2010

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. farm. Halina Bojarowicz

Pracownia Technologii i Formy Kosmetyku, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

ul. Jagiellońska 15, 85-067 Bydgoszcz

tel. 52 – 585 34 38, e-mail: hbojarowicz@cm.umk.pl

Przyjmowanie witamin niejednokrotnie kojarzy się z efektem wzmocnienia, podwyższenia sił witalnych, uzupełnienia niedoboru czy poprawienia wyglądu skóry. Okazuje się jednak, że stosowanie megadawek witaminy A może prowadzić do efektu peroksydacji, natomiast podawanie beta-karotenu – do wzrostu zachorowań na raka płuc u palaczy [1].

Termin witamina A odnosi się do kilku substancji o analogicznej budowie, które występują w tkankach zwierzęcych i odznaczają się podobną aktywnością. Największą aktywność biologiczną wykazuje all-trans-retinol. Jest najczęściej stosowany w postaci estrów takich jak palmitynian (retinyl palmitate) i octan (retinyl acetate). Synonimy retinolu to także akseftol, „witamina wzrostowa” czy „witamina wzrostu nabłonków”. W wyniku utleniania retinolu powstaje retinal (aldehyd), a następnie kwas retinowy. Na podstawie struktury kwasu retinowego otrzymano kolejne generacje retinoidów. Termin retinoidy obejmuje za-

równo naturalne jak i syntetyczne pochodne retinolu, które charakteryzują się aktywnością witaminy A.

Po raz pierwszy otrzymano witaminę A z wątroby wieloryba w 1934 r., natomiast pierwszym zsyntetyzowanym retinoidem był kwas all-trans-retinowy (at-RA, tretinoina). W warunkach fizjologicznych niewielka część retinolu ulega utlenieniu właśnie do at-RA. Badano ten związek pod względem aktywności w opóźnianiu procesów starzenia się skóry, terapii trądziku pospolitego, ostrej białaczki promielocytowej [2]. Obecnie wiadomo, iż nieodwracalne fotostarzenie jest główną przyczyną starzenia się skóry, a tretinoina może uwrażliwiać ją na działanie promieni UV [3]. W 1955 r. zsyntetyzowano kwas 13-cis-retinowy (izotretinoina), natomiast w 1972 r. dwa nowe aromatyczne związki – acytretynę i etretinat [4]. Wykazywały one wskaźnik dziesięciokrotnie korzystniejszy w stosunku do tretinoiny. Coraz większa liczba modyfikacji spowodowała uszeregowanie retinoidów pod względem budowy chemicznej;

- retinoidy I generacji to związki monoaromatyczne, otrzymywane przez modyfikację grup na polarnym końcu i bocznym łańcuchu polienowym witaminy A; np. tretinoina, isotretinoina;
- retinoidy II generacji (tzw. aromatyczne) są to syntetyczne związki, w których pierścień cykloheksenu zastąpiono pierścieniem benzenu, np. acytretyna;
- retinoidy III generacji (tzw. arotinoidy, poli-aromatyczne retinoidy) powstają w wyniku cyklizacji bocznego łańcucha polienowego, np. beksaroten aplikowany na skórę i podawany ogólnie w skórnych postaciach chłoniaka T-komórkowego [5].

Pochodne retinolu (np. tretinoina) powodują liczne efekty niepożądane, przede wszystkim podrażnienie skóry, suchość i łuszczenie (przypisywane głównie obecności grupy karboksylowej).

W 2009 r. zaprezentowano interesujący ester – galusanu retinylu (retinyl gallate). Związek ten jest inhibitorem tyrozynazy i melanogenezy; wykazuje silne działanie wybielające. Hamuje aktywność enzymu degradującego elastynę i wykazuje silne działanie przeciwnadciśnieniowe [6]. Nowa pochodna hybrydowa retinolu charakteryzuje się większą stabilnością oraz silnymi właściwościami przeciwnowotworowymi. Aktywność przeciwnadciśnieniową uznano za imponującą. Jest to ester mniej toksyczny dla komórek niż retinol [7, 8].

W 2010 r. opublikowano dane dotyczące efektywności innego ciekawego rozwiązania; jest nim retinyl retinoate – ester kwasu all-trans retinowego i all-trans retinolu, który wykazuje większą zdolność regeneracji skóry w porównaniu do retinolu. Wykazano, że takie połączenie efektywnie redukuje zmarszczki. Toksyczność tego związku jest zredukowana dzięki zablokowaniu grupy karboksylowej [9]. Syntezę tego estru i badania *in vitro* biologicznej aktywności tego interesującego połączenia opublikowano w 2008 r. [10].

Aktywność witaminy A

Witamina A odgrywa ważną rolę w procesie syntezy hormonów steroidowych, podziałów komórkowych, prawidłowego stanu nabłonków. Metabolit retinal jest składnikiem czerwieni wzrokowej. Charakterystycznym objawem niedoboru witaminy A jest ślepotą zmierzchowa, zwana kurzą ślepotą (hemeralopia) wywołana niedoborem rodopsyny. Dłużej trwająca hipowitaminoza A może prowadzić do kseroftalmii (wysychanie rogówki i spojówki) i keratomolacji (zmętnienie i rozmiękczenie rogówki). Nadmierne łuszczenie się nabłonków może przyczynić się do tworzenia kamieni w drogach moczowych i żółciowych, zatykania przewodów gruczołowych (m.in. gruczołu łzowego). Obserwuje się zaburzenia w funkcjonowaniu wszystkich nabłonków (różnicowanie, wzrost) oraz nadmierne rogowacenie naskórka [11, 12].

Witamina A wpływa na rozwój embrionalny i płodność. Pobudza szpik kostny do produkcji czer-

wonych krwinek, przyspiesza gojenie się ran, wzmacnia odporność komórkową i humoralną, działa antagonistycznie do tyroksyny.

Metabolizm

Metabolizm retinoidów zachodzi w dużej mierze w wątrobie i jest związany z utlenianiem oraz skracaniem łańcucha. Nieaktywne metabolity są eliminowane przez nerki i żółć. W świetle jelit odbywa się konwersja karotenów do retinolu oraz hydroliza przyjmowanych estrów retinylu do retinolu. Sam retinol jest magazynowany w wątrobie w formie estru z kwasem tłuszczowym – najczęściej jako palmitynian retinylu. W miarę zapotrzebowania organizmu następuje uwolnienie estru retinylu z wątroby oraz jego hydroliza do all-trans-retinolu. Ta forma retinolu może być transportowana po związaniu w kompleks z białkiem wiążącym retinol (RBP – *Retinol Binding Protein*) syntetyzowanym w wątrobie oraz transtyretyną (zaliczaną do białek przenoszących hormony tarczycy). Komórki docelowe rozpoznają białko transportowe na swej powierzchni przez specyficzne receptory (domniemywany receptor retinol-RBP) [13-15].

Receptory retinoidowe, białka transportowe i procesy regulacyjne zachodzące na poziomie komórkowym

Retinoid po dotarciu do keratynocyta przemieszcza się do jego wnętrza i łączy z odpowiednim receptorem. Wyróżnia się dwie grupy receptorów wykazujących duże powinowactwo do retinolu (CRBP – *Cytosolic Retinol Binding Protein*) lub kwasu retinowego (CRABP – *Cytosolic Retinoic Acid Binding Protein*). W obu grupach występują dwa podtypy; CRBP I, II oraz CRABP I, II. Białka wiążące kwas retinowy odpowiadają za jego przeniesienie do jądra oraz utrzymują na stałym poziomie niezwiązaną tretinoinę. Białko CRABP II, wychytując wolny kwas all-trans-retinowy, ułatwia jego przemiany enzymatyczne. Kwas all-trans-retinowy podlega w komórce metabolizmowi do 13-cis-RA oraz 9-cis-RA, przy czym fizjologicznie dominuje at-RA. Kwas retinowy to aktywny ligand posiadający zdolność wiązania się z trzema jądrowymi receptorami RAR α , RAR β , RAR γ . Retinoidy mogą wpływać na transkrypcję w wyniku wiązania się z receptorami jądrowymi: RAR – receptory kwasu retinowego i RXR – receptory retinoidowe X.

Ekspresja receptorów retinoidowych jest tkankowo-specyficzna. W ludzkim naskórku dominuje podtyp RAR γ , natomiast RAR β w skórze nie występuje. Wewnątrzkomórkowe stężenie retinoidów jest zależne od cytoplazmatycznego łączenia z komórkowym CRABP I, II (przy czym w skórze dominuje CRABP II). Każda z trzech izoform RAR (RAR α , RAR β , RAR γ) jest kodowana przez oddzielne geny. Różne izomery retinoidów wykazują odmienną zdolność wiązania z poszczególnymi receptorami.

RAR może tworzyć z RXR heterodimer (RAR/RXR), natomiast RXR może być aktywny w formie homodimeru lub wiązać się z innymi receptorami jądrowymi (np. receptorami witaminy D₃). Dimer receptorowy lokalizuje się w jądrze komórkowym i wiąże określone miejsca regulatorowe DNA, nazywane RARE (*Retinoic Acid Response Elements* – elementy odpowiedzi kwasu retinowego).

Wpływ retinoidów na keratynizację (na poziomie komórkowym) jest identyfikowany przez łączną regulację proliferacji keratynocytów poprzez RAR-RXR. Kwas 9-cis-retinowy jest ligandem dla obydwu typów receptorów (RAR i RXR), podczas gdy kwas all-trans-retinowy wiąże się tylko z RAR [16-18].

Mechanizm działania izotretinoiny jako wynik współdziałania z endogennymi retinoidami i androgenami

Przypuszcza się, że mechanizm działania izotretinoiny polega na interakcji z metabolitami endogennych retinoidów, ponieważ kontrolowane dostarczanie retinoidów jest potrzebne do prawidłowej proliferacji i różnicowania keratynocytów oraz sebocytów. Izotretinoina może także oddziaływać z formacją androgenów w gruczołach łojowych. Kwas 13-cis-retinowy wpływa na metabolizm endogenego retinolu w większym stopniu aniżeli inne syntetyczne retinoidy *in vivo* (w naskórku i gruczołach łojowych) oraz *in vitro* (w keratynocytach) [19].

Podwyższona produkcja łoju w trądziku jest spowodowana zwiększoną aktywnością androgenów w gruczołach łojowych. Izotretinoina efektywnie redukuje produkcję łoju. Syntetyczne retinoidy hamują proliferację sebocytów, jeśli komórki zawierają odpowiednią ilość witaminy A [19-20].

Działania niepożądane

Hiperwitaminozie A towarzyszy senność, bóle głowy, wymioty i złuszczenie się naskórka. Objawy hiperwitaminozy u dzieci są niebezpieczne dla ich dalszego rozwoju: wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z uciskiem na tarcze nerwów wzrokowych, zaburzenia lub zahamowanie wzrostu, bolesne obrzęki nad kośćmi długimi podudzia, parestezje słuchowe i nieostre widzenie [12, 21-22]. Także u dorosłych po dużych dawkach retinolu dochodzi do zwiększenia ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, może występować hiperlipemia, hepatomegalia, hiperkalcemia, pogrubienie kości długich czy zwapnienie tkanek miękkich [23]. Wczesne objawy hiperwitaminozy to suchość skóry i włosów, łamliwość paznokci, pęknięcie warg. Późniejsze objawy są już bardziej charakterystyczne: wypadanie włosów, zmiany zabarwienia skóry (żółto-czerwone), jądłowstręt, nudności, ataksja, krwawienia z nosa (spowodowane suchością błon śluzowych), zapalenie spojówek, świąd skóry, objawy rzekomego

guza mózgu, pobudzenie lub depresja, powiększenie wątroby i śledziony, bóle mięśniowo-kostne, obrzęki tkanki nad kośćmi (głównie w okolicach kości długich), histologicznie można wykryć stłuszczenie hepatocytów [12, 21, 24-25].

W czasie leczenia izotretinoiną występują takie objawy niepożądane jak: zapalenie czerwieni wargowej, suchość skóry, zaczerwienienie, wysypka, świąd, krwawienia z nosa, suchość śluzówek czy podrażnienie oczu. Mogą także wystąpić zaburzenia widzenia, zmiany postrzegania kolorów, owrzodzenia rogówki, kurza ślepotą (konkurencyjne hamowanie przez izotretinoinę ocznej dehydrogenazy retinolu prowadzi do spadku produkcji rodopsyny) [26].

Podczas stosowania retinoidów należy unikać ekspozycji na promieniowanie UV, ze względu na ich działanie wzmagające wrażliwość na światło.

Retinoidów nie należy podawać łącznie z innymi preparatami zawierającymi witaminę A z uwagi na ryzyko hiperwitaminozy. Nie należy stosować jednocześnie preparatów o działaniu keratolitycznym, złuszczącym, ścierająco-czyszczącym, wysuszającym, ściągającym, znieczulającym oraz antybiotyków.

Działanie teratogenne izotretinoiny

Retinoidy podawane ogólnie mogą wywierać działanie teratogenne. W embriopatii retinoidowej charakterystyczne są schorzenia centralnego układu nerwowego (wodogłowie, małogłowie), wady rozwojowe ucha zewnętrznego, źle wykształcony układ sercowo-naczyniowy, małocze, wady szkieletu, twarzoczaszki oraz grasicy. Wady rozwojowe mogą prowadzić do przedwczesnego porodu lub poronienia [27].

W USA każda recepta na ten lek wypisana przez danego lekarza podlega ścisłej kontroli. Przed rozpoczęciem leczenia muszą zostać wykonane przynajmniej dwa testy ciążowe w 30-dniowych odstępach [28].

Działanie witaminy A i retinoidów na skórę

Rozpuszczalne w tłuszczach retinoidy dobrze wnikają w warstwę rogową naskórka, w niewielkim stopniu do skóry właściwej i tkanki podskórnej. Przyspieszają odnowę naskórka, wykazują działanie normalizujące w procesach różnicowania keratynocytów, wpływają na funkcje regulacyjne skóry. Retinoidy wywierają wpływ na takie procesy jak synteza białek, metabolizm komórkowy i podziały komórkowe. W naskórku retinoidy mogą wpływać na wydzielanie czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostu. Są odpowiedzialne za proliferację komórek warstwy żywej naskórka, eksfoliację stratum corneum. Wskutek poprawy struktury warstwy rogowej dochodzi do wzmocnienia funkcji ochronnej naskórka i zmniejszenia przeznaskórkowej utraty wody – TEWL (*Transepidermal Water Loss*) [29].

W warstwach skóry właściwej zwiększają wytwarzanie kolagenu i elastyny. Stymulują reakcję przekształcenia fibroblastów o niskiej aktywności w komórki odznaczające się stosunkowo dużą produkcją kolagenu. Wzrost liczby i aktywności fibroblastów wpływa pozytywnie na stan tkanki łącznej skóry właściwej, poprawę jędrności, elastyczności oraz nawilżenie skóry. Retinoidy zabezpieczają powstały kolagen przed degradacją i hamują aktywność metaloproteinaz rozkładających matrix zewnątrzkomórkowe tkanki łącznej. Pobudzają przebudowę włókien retikuliny i powstawanie nowych naczynek krwionośnych w warstwie brodawkowatej skóry właściwej [30].

Istnieją sugestie, że witamina A przyjmowana w dawkach 50 i 70 tysięcy IU dziennie przez okres 12 miesięcy jest bezpieczna i można ją zarekomendować do dalszych badań nad profilaktyką nowotworów skóry [31].

Beta-karoten kumuluje się w skórze, posiada zdolność wiązania rodników tlenowych i zapobiega uszkodzeniom skóry wywołanym przez UVA [32-33].

Tretinoina zmniejsza hiperkeratyzację prowadzącą do powstania mikrozaskórników, drażni ją ujęcia gruczołów łojowych. Zmniejsza także wzajemne przyleganie korneocytów mieszkowych w wyniku rozluźnienia połączeń desmosomalnych. Indukuje autolizę keratynocytów, śródkomórkowych złogów glikogenu. Stymuluje wzrost nabłonków, w głównej mierze warstwy kolczystej naskórka, zmniejsza jej spoistość. Powoduje złuszczenie się naskórka i rumień (podobnie jak w łagodnym oparzeniu słonecznym) [12]. Może stanowić czynnik przeciwpiegowy; rozjaśnia skórę, zapobiega powstawaniu plam pigmentacyjnych. Stężenie 0,1 % jest zalecane w terapii trądziku [34].

Retinoidy regulują pracę gruczołów łojowych, przyspieszają gojenie się uszkodzeń naskórka. Bogactwo publikacji naukowych pokazuje, iż retinoidy mają zastosowanie w licznych problemach skórnych, takich jak: atopowe zapalenie skóry (AZS), łuszczyca, trądzik oraz stany trądzikopodobne, fotostarzenie, zaburzenia rogowacenia skóry, brodawki, owrzodzenia, czyrączność, naskórkowe stany przedrakowe, czerniak złośliwy, białaczka promielocytowa, liszaj płaski, twardzinowy i zanikowy, kłykciny kończyste, łupież czerwony mieszkowy, rogowacenie mieszkowe, rybia łuska zwykła i pęcherzowa, rogowiec dłoni i stóp [34].

Witamina A w kosmetykach anti-aging

Witamina A i retinoidy należą do najbardziej efektywnych składników preparatów przeciwstarzeniowych [35-37]. Retinol, charakteryzujący się pełną aktywnością witaminy A, wygładza i uelastycznia skórę, likwiduje drobne zmarszczki, zmniejsza przebarwienia, pobudza aktywność i zwiększa liczbę fibroblastów, zwiększa produkcję włókien kolagenowych. Wykazano, że produkty zawierające niską dawkę (0,1%) retinolu

promują proliferację keratynocytów, wzmacniają skórę, zmniejszają oznaki jej starzenia, przy czym nie występują znaczące działania niepożądane [38].

W kosmetykach najczęściej stosuje się retinol w postaci palmitynianu (INCI: Retinyl Palmitate) oraz retinal i beta-karoten. Wykazano, że beta-karoten (prowitamina) stosowany zewnętrznie posiada zdolność wnikania w głąb naskórka, następnie ulega przekształceniu m.in. do postaci palmitynianu retinylu, który pełni rolę prekursora witaminy A [39]. Palmitynian retinylu pochłania pasmo promieniowania UV z maksimum absorpcji przy długości fali 325 nm [40]. Ester ten dobrze penetruje skórę, normalizuje keratynizację, indukuje aktywność mitotyczną oraz enzymatyczną, stymuluje komórki tłuszczowe do tworzenia nowych naczyń krwionośnych. Palmitynian retinylu zwiększa intensywność syntezy kolagenu w skórze właściwej. Ester ten wpływa przede wszystkim na zewnętrzne warstwy naskórka. Jest zalecany w szorstkości i suchości skóry. Inne wskazania to: rogowaciejący, łuszczący naskórek, zmarszczki, mała elastyczność skóry, a także słabe paznokcie oraz łamliwe włosy.

Działanie drażniące i niestabilność to czynniki, które stwarzają pewne trudności w stosowaniu palmitynianu retinylu w recepturze kosmetycznej i farmaceutycznej [41]. Zaprezentowane w ostatnim czasie nowe pochodne witaminy A: galusan retinylu (Retinyl gallate) oraz ester kwasu all-trans retinowego i all-trans retinolu (Retinyl retinoate) o skuteczności większej niż retinol, ale znacznie lepiej tolerowane niż kwas retinowy dają nadzieję na uzyskanie bardzo efektywnych preparatów anti-aging [7,9].

Podsumowanie

Witamina A i retinoidy są składnikami wielu preparatów farmaceutycznych, a także są powszechnie stosowane w kosmetykach anti-aging, głównie w celu wygładzenia i uelastycznienia skóry oraz niwelowania przebarwień.

Działanie drażniące i niestabilność to czynniki, które stwarzają pewne trudności w stosowaniu witaminy A w recepturze kosmetycznej i farmaceutycznej.

Nowe pochodne witaminy A; retinyl gallate i retinyl retinoate, charakteryzują się większą stabilnością chemiczną (i fotostabilnością) oraz mniejszą toksycznością komórkową w porównaniu z retinolem. Wykazują przy tym wyższą aktywność przeciworodnikową i przeciwnowotworową, silniej hamują melano-genезę, posiadają dodatkowe właściwości wybielające oraz hamują elastazę niwelując zmarszczki bardziej efektywnie niż retinol. Zatem takie pochodne retinolu mogą być najlepszymi formami witaminy A; bezpiecznymi i efektywnymi składnikami kosmetyków o działaniu opóźniającym procesy starzenia się skóry oraz produktów leczniczych stosowanych w dermatologii.

Piśmiennictwo / References

1. Gruber BM, Anuszevska EL. Czy uzasadniona jest suplementacja diety beta-karotenem? *Przew Lek* 2002, 5: 42-47.
2. Żaba R. Bezpieczeństwo stosowania retinoidów. *Post Dermatol Alergol* 2006, 13: 161-174.
3. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging: Pathogenesis, prevention, and treatment. *Clin Geriatr Med* 2001, 17: 643.
4. Wegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39: 25-33.
5. Ethan-Quan HN, Wolverton S. Systemic retinoids. In: Wolverton SE *Comprehensive Dermatology Drug Therapy*. Philadelphia: WB Saunders 2001: 269-310.
6. Sungbum K, Youngmin K, Younggyu K, et al. Synthesis and in vitro biological activity of retinyl polyhydroxybenzoates, novel hybrid retinoid derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2009, 19: 508-512.
7. Kim S, Kim Y, Kong Y, et al. Synthesis and in vitro biological activity of retinyl polyhydroxybenzoates, novel hybrid retinoid derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2009, 19(2): 508-512.
8. Cai W, He JC, Zhu L, et al. AGE-receptor-1 counteracts cellular oxidant stress induced by AGEs via negative regulation of p66shc-dependent FKHRL-1. *Am J Physiol* 2008, 294: 145-52.
9. Kim H, Kim N, Jung S, et al. Improvement in skin wrinkles from the use of photostable retinyl retinoate: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2010, 162: 497-502.
10. Kim H, Kim B, Kim H, et al. Synthesis and in vitro biological activity of retinyl retinoate, a novel hybrid retinoid derivative. *Bioorg Med Chem* 2008, 16: 6387-6393.
11. Danysz A, Buczek W. *Kompendium farmakologii i farmakoterapii*. Urban & Partner, Wrocław 2008.
12. Podlewski J, Chwalibogowska-Podlowska A. *Leki współczesnej terapii* 2009. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009.
13. Zając M, Pawełczyk E, Jelińska A. *Chemia leków*. PZWL, Poznań 2006.
14. Dong D, Ruska SE, Levinthal DJ, et al. Distinct roles for cellular retinoic acid-binding proteins I and II in regulating signaling by retinoic acid. *J Biol Chem* 1999, 274: 23695-8.
15. Stratigos AJ, Katsambas AD. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs* 2005, 65: 1061-72.
16. Ceiger JM, Saurat JH. Acitretin and etretinate. *Dermatol Clin* 1993, 11: 117-29.
17. Zaengle A. Topical Retinoids In the Treatment of Acne Vulgaris. *Semin Cutaneous Med Surg* 2008, 27: 177-182.
18. Krauthaim A, Gollnick H. Acne: Topical Treatment. *Clin Dermatol* 2004, 22: 398-407.
19. Torma H. Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45: 143-9.
20. Geiger JM, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34: 513-515.
21. *Pharmindex – kompendium leków* 2008. Praca zbiorowa. Media Poland, Warszawa 2007.
22. Di Giovanna J. Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45: 176-182.
23. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biochemia Harpera* ilustrowana. PZWL, Warszawa 2008.
24. Rajtar-Cynke G. *Farmakologia*. Czelej, Lublin 2007.
25. Olson JA. Adverse effects of large doses of vitamin A and retinoids. *Semin Oncol* 1983, 10: 290-293.
26. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *Am Acad Dermatol* 2001, 45: 188-194.
27. Loureiro KD, Kao KK, Jonem KL. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Genet A* 2005, 136: 117-121.
28. Garcia-Bournissen F, Tsur L, Goldstein LH, et al. Fetal exposure to isotretinoin – an international problem. *Reprod Toxicol* 2008, 25: 124-128.
29. Sorg O, Kuenzli S, Kaya G, Saurat JH. Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *J Cosmetic Dermatol* 2005, 4: 237-244.
30. Varani J, Warner RL, Gharraee-Kermani M, et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol* 2000, 114: 480-6.
31. Alberts D, Ranger-Moore J, Einspahr J, et al. Safety and efficacy of dose-intensive oral vitamin A in subjects with sun-damaged skin. *Clin Cancer Res* 2004, 10: 1875-80.
32. Bando N, Hayashi H, Wakamatsu S, et al. Participation of singlet oxygen in ultraviolet-a-induced lipid peroxidation in mouse skin and its inhibition by dietary beta-carotene an ex vivo study. *Free Radic Biol Med* 2004, 37: 1854-63.
33. McArdie F, Rhodes LE, Parslew RA, et al. Effects of oral vitamin E and beta-carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stress in human skin. *Am J Clin Nutr* 2004, 80: 1270-75.
34. Adamski Z, Kaszuba A. *Dermatologia dla kosmetologów*. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2008.
35. Levin J, Del Rosso JQ, Momin SB. How Much Do We Really Know About Our Favorite Cosmeceutical Ingredients? *J Clin Aesthetic Dermatol* 2010, 3: 22-41.
36. Griffiths TW. Cosmeceuticals: coming of age. *Br J Dermatol* 2010, 162: 469-470.
37. Fu JJ, Hillebrand GG, Raleigh P, et al. A randomized, controlled comparative study of the wrinkle reduction benefits of a cosmetics niacinamide/peptide/retinyl propionate product regimen vs. a prescription 0.02% tretinoin product regimen. *Br J Dermatol* 2010, 162: 647-654.
38. Stamates B, Bertin B, Oddos I, et al. Antiaging action of retinol: from molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol* 2009, 22(4): 200-209.
39. Antille C, Tran C, Sorg O, et al. Topical beta-carotene converted to retinyl esters in human skin ex vivo and mouse skin in vivo. *Exp Dermatol* 2004, 13: 558-561.
40. Antille C, Tran C, Sorg O, et al. Vitamin A exerts a photoprotective action in skin by absorbing ultraviolet B radiation. *J Invest* 2003, 121: 1163-1167.
41. Jennings V, Gysler A, Schafer-Korting M, Gohla SH. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin. *Eur J Pharm Biopharm* 2000, 49: 211-218.