

Witamina A.

Budowa i mechanizm działania

Vitamin A. Structure and mechanism of action

WSTĘP

Witaminy to niskocząsteczkowe związki organiczne. Ich obecność w organizmie jest niezbędna do przebiegu wielu procesów biochemicznych, tj. metabolicznych. Większość z nich to substancje egzogenne, czyli takie, które muszą być dostarczane z pożywieniem. Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, w tym witamina A, są cząsteczkami polarnymi, hydrofobowymi, pochodnymi izoprenu i mogą być magazynowane w organizmie. Witamina A jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania i przebiegu reakcji metabolicznych i fizjologicznych. Bierze udział w procesie widzenia, transkrypcji genów, różnicowaniu komórek skóry oraz wspomaga układ odpornościowy. Również prowitamina A pozytywnie wpływa na system immunologiczny, poprzez zwiększenie m.in. liczby limfocytów T i B. Ponadto jest skutecznym przeciwutleniaczem i wykazuje działanie fotoprotekcyjne.

Witamina A określana jest jako witamina wzrostowa, ponieważ warunkuje prawidłowy rozwój komórek rozrodczych i proliferację komórek nabłonka. Retinoidy również korzystnie wpływają na stan skóry, z tego względu są szeroko stosowane w pielęgnacji skóry starzejącej się, suchej oraz w zewnętrznych terapiach łuszczycy, rogowacenia skóry czy trądziku. Stymulują wytwarzanie białek naskórka, przyczyniając się do powstawania lepiej rozwiniętej warstwy keratyny w warstwie rogowej. Zmniejszają przebarwienia, przyczyniając się do prawidłowego rozkładu melaniny w skórze. Stymulują aktywność fibroblastów i pobudzają produkcję włókien kolagenowych oraz usuwają uszkodzone włókna elastynowe [1, 2, 3].

Nadmiar (hiperwitaminoza), jak i niedobór (hipowitaminoza) witaminy A prowadzą do nieprawidłowości w funkcjonowaniu organizmu [4, 5].

Malwina Zasada
Aleksandra Adamczyk
 Zakład Chemii Surowców Kosmetycznych
 Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 ul. Muszyńskiego 1
 90-151 Łódź
 T: +48 42 677 93 15
 M: +48 572 703 841
 E: malwina.zasada@gmail.com

» 518

STRESZCZENIE

Witamina A to grupa aktywnych biologicznie, organicznych związków. Bezpośrednimi prekursorami witamin z grupy A są karoteny, które w organizmie zwierzęcym są przekształcane w witaminę A.

Celem pracy było omówienie najważniejszych zagadnień dotyczących witaminy A, jej budowy, mechanizmu działania, metabolizmu oraz aktywności.

Właściwości witaminy A wykazuje kilka związków, z których najważniejszy jest retinol (witamina A1), a także retinal czy 3-dehydroretinol (witamina A2). Ze względu na właściwości i budowę chemiczną retinoidy podzielone zostały na trzy generacje. W organizmie retinoidy wykazują działanie poprzez specyficzne receptory, znajdujące się w jądrach komórkowych tkanek i komórek, m.in. naskórku, mieszkach włosowych i gruczołach łojowych. Witamina A bierze udział w wielu procesach zachodzących w ciele człowieka. Odgrywa istotną rolę w procesach różnicowania i rozwoju komórek, regulacji proliferacji, w procesie widzenia, wzrostu tkanki kostnej czy czynności układu immunologicznego.

Słowa kluczowe: witamina A, β -karoten, retinol, kwas retinowy, retinoidy

ABSTRACT

Vitamin A is a group of biologically active, organic compounds. Direct precursors of the group A vitamins are carotenes, which in the animal body are converted into vitamin A.

The aim of the work was to discuss the most important issues concerning vitamin A, its structure, the mechanism of action, metabolism and its activity.

Properties of vitamin A are exhibited by several compounds of which the most important is retinol (vitamin A1), as well as retinal or 3-dehydroretinol (vitamin A2). Due to their chemical properties and structure, they were divided into three generations. In the body, retinoids show activity through specific receptors found in the nucleus of cellular tissues and cells, including epidermis, hair follicles and sebaceous glands. Vitamin A is involved in many processes occurring in the human body. It plays an important role in the processes of cell differentiation and development, regulation of proliferation, in the process of seeing, growth of bone tissue or the function of the immune system.

Key words: vitamin A, β -carotene, retinol, retinoic acid, retinoids

otrzymano / received

16.07.2018

poprawiono / corrected

04.08.2018

zaakceptowano / accepted

13.09.2018

BUDOWA WITAMINY A

Witamina A jest pochodną karotenu (prowitaminy A), czyli związku wyjściowego, który przekształca się w ścianie jelit i wątrobie w witaminę. Magazynowana jest w wątrobie, skąd transportowana jest do komórek organizmu. Witamina A to określenie dla związków, które charakteryzują się taką samą aktywnością biologiczną, strukturalnie podobnych, z grupy polienów, mających w swoim składzie pierścień β -jononu lub jego pochodne. Bezpośrednimi prekursorami witamin z grupy A są karoteny, czyli β -jononowe pochodne o strukturze podobnej do transretinolu. Z kolei, prowitaminami witaminy A nazywa się karotenoidy, naturalne barwniki roślinne (np. β -karoten), o aktywności biologicznej zbliżonej do witaminy A. Około 700 związków zalicza się do tej grupy, a 60 z nich występuje w codziennej diecie, 20 z nich można wyizolować z krwi, jednak za najważniejszy uznaje się β -karoten [6, 7, 8]. Podstawową formą witaminy A jest retinol, zaś mianem retinoidów określane są wszystkie jego pochodne, wykazujące właściwości witaminy A, zarówno naturalne, jak i syntetyczne. Biologicznie aktywnymi formami witaminy A są retinoidy – retinol (witamina A1) (rys. 1), retinal (rys. 2) oraz kwas retinowy (rys. 3).

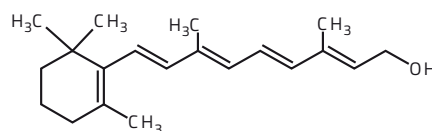
Retinoidy to związki, składające się z czterech cząsteczek izopropenu, ułożonych w strukturę głowa-ogon, według Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) oraz Międzynarodowej Unii Biochemii i Biologii Molekularnej IUB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*). Z innej definicji za retinoidy uważa się cząsteczki, które mają zdolność wiązania się i aktywowania odpowiednich receptorów jądrowych i wywoływania transkrypcji odpowiednich genów, bezpośrednio bądź po przekształceniu metabolicznym [9, 10].

Retinoidy są związkami 20-węglowymi, zawierającymi w swej budowie pierścień sześciowęglowy z podwójnym wiązaniem. Za barwę retinoidów (od żółtej, przez pomarańczową, do czerwonej) odpowiada układ sprzężonych wiązań podwójnych łańcucha polienowego. Podstawnikami przy pierścieniu są trzy grupy metylowe i nienasycony rozgałęziony łańcuch węglowodorowy z czterema podwójnymi wiązaniami. W zależności od formy zakończony grupami funkcyjnymi –OH, –CHO lub –COOH. [11, 12].

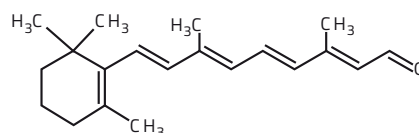
Retinol jest podstawową formą witaminy A i jednocześnie najlepiej poznany i najczęściej stosowanym retinoidem. W budowie chemicznej jest zaś nienasyconym alkoholem diterpenowym, który w swojej strukturze zawiera pięć sprzężonych wiązań podwójnych oraz pierścień cykloheksenowy. Jego wzór sumaryczny to $C_{20}H_{30}O$.

Retinoidy, czyli pochodne witaminy A, wykazujące charakterystyczną dla tej grupy związków aktywność, podzielone zostały na trzy generacje. Pierwsza generacja obejmuje naturalne monoaromatyczne – związki, które działają nieselektywnie. Otrzymywane są poprzez modyfikację grup na polarnym końcu i bocznym łańcuchu polienowym witaminy A. Zaliczamy do nich zarówno retinol, jak i jego metabolity, czyli retinal, oraz kwas retinowy. Do drugiej generacji zaliczamy związki

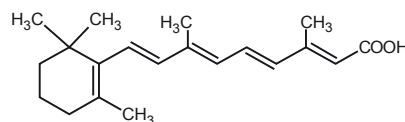
otrzymane syntetycznie, które budową przypominają naturalne retinoidy. W związkach tych pierścień benzenu zastąpił cykloheksen. Należą do nich etretinat czy acitretyna. Trzecią generację stanowią retinoidy poliaromatyczne, powstające przez cyklizację bocznego łańcucha polienowego. Charakteryzują się selektywnym działaniem receptorowym. Do tej grupy zaliczamy adapalen, tazaroten oraz beksaroten [13, 14].



Rys. 1 Retinol



Rys. 2 Retinal



Rys. 3 Retinoina (kwas retinowy)

MECHANIZM DZIAŁANIA RETINOIDÓW W SKÓRZE

Popularność oraz częste zastosowanie w preparatach kosmetycznych, jak i terapeutycznych retinoidy zawdzięczają dużej efektywności, dowiedzionej badaniami naukowymi [15, 16, 17]. Rozpuszczalny w tłuszczach retinol do aktywnego działania (a tym samym transportu) potrzebuje:

- odpowiednich białek wiążących retinol RBP (*Retinoid Binding Proteins*), znajdujących się w osoczu, jak i w cytoplazmie CRBP (*Cellular Retinoid Binding Proteins*), wykazujących powinowactwo do retinolu oraz
- białek komórkowych, wiążących kwas retinowy CRABP (*Cytosolic Retinoic Acid Binding Protein*) – wykazujących powinowactwo do kwasu retinowego.

Wymienić można dwa podtypy protein: CRBP I i II oraz CRABP I i II. Ponadto retinoidy oddziałują na tkanki poprzez odpowiednie grupy receptorów, które mają odmienne ligandy. Receptory kwasu retinowego RAR (*Retinoic Acid Receptors*) wiążą się z tretinoiną, izotretinoiną i tazarotenem, zaś receptor RXR (*Retinoid X Receptors*) z beksarotenem. Alitretinoina (lek; analog kwasu retinowego) jest agonistą dla białek RAR i RXR. Zarówno RAR, jak i RXR mają trzy izotypy: α , β i γ , kodowane przez różne geny. Ekspresja receptorów retinoidowych obecna jest w niektórych komórkach i tkankach: w naskórku, mieszkach włosowych, komórkach Langerhansa czy gruczołach łojowych. W ludzkim naskórku dominuje podtyp RAR γ , zaś RAR β nie występuje w skórze. Stężenie wewnątrzkomórkowe retinoidów zależne jest od cytoplazmatycznego łączenia

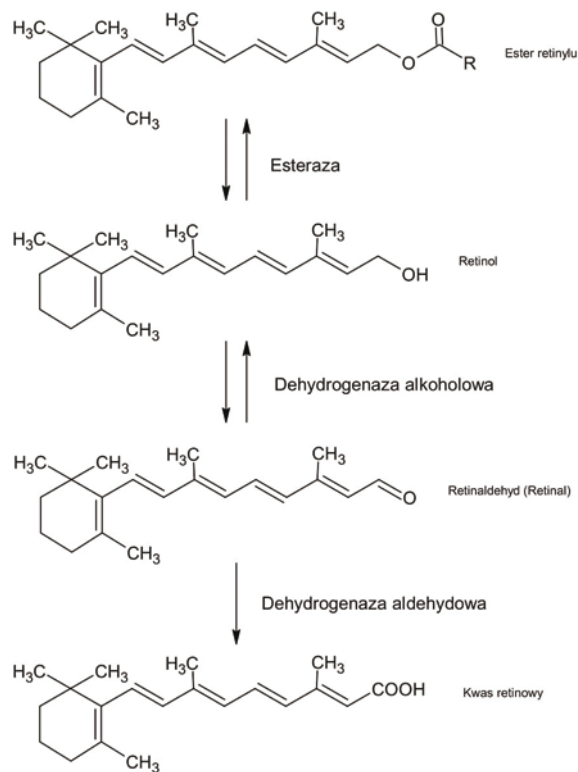
z komórkowym CRABP I, II, w skórze dominuje CRABP II. [18,19]. Retinoidy pobudzają aktywność komórkową keratynocytów, fibroblastów, melanocytów oraz komórek Langerhansa [20,21].

METABOLIZM WITAMINY A

Witamina A dostarczana jest do organizmu wraz z pożywieniem. Głównym źródłem retinoidów pochodzących z diety są estry retinylowe, znajdujące się w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego, oraz β -karoten (prowitamina A), dostarczany organizmowi z roślinnymi produktami spożywczymi. Metabolizm retinoidów zachodzi w dużej mierze w wątrobie. Związany z procesem utlenianiem oraz skracaniem łańcucha. Przez nerki i żółć usuwane są nieaktywne metabolity. β -karoten jest utleniany w cytoplazmie nabłonka jelitowego przez dioksygenazę β -karotenową do dwóch cząsteczek retinalu. Zaś estry retinylu ulegają hydrolizie do retinolu przy pomocy enzymów jelitowych lub zostają zaadsorbowane jako składnik chylomikronów (lipoprotein występujących w osoczu krwi). Zapas estrów retinylu (najczęściej palmitynianu retinylu) znajduje się w wątrobie, gdzie jest podstawową formą magazynowania witaminy. W ramach zapotrzebowania organizmu dochodzi do uwolnienia estrów z wątroby. Estry retinolu są przekształcane do retinolu pod wpływem enzymu esterazy. Następnie rozpoczyna się etap utleniania, zachodzący przy udziale dehydrogenaz retinolu RDH (*retinol dehydrogenase*) lub dehydrogenaz alkoholowych ADH (*alcohol dehydrogenase*). Kolejno dochodzi do utleniania aldehydu (retinalu) do kwasu retinowego przez niektóre enzymy, należące do rodziny cytochromu P450, np. CYP lub dehydrogenazy retinalaldehydu, np. RALDH2 (*retinaldehyde dehydrogenase 2*). Utlenianie retinolu do aldehydu retinowego jest reakcją odwracalną. Wskazuje to na istnienie dodatkowego mechanizmu regulującego stężenie kwasu retinowego w tkankach. Wiele enzymów może katalizować reakcją odwrótną, czyli konwersję aldehydu retinowego do retinolu. Utlenianie retinalaldehydu do kwasu retinowego jest nieodwracalne. Proces dalszego utleniania kwasu retinowego przez rodzinę enzymów CYP26 prowadzić będzie do powstania nieaktywnych metabolitów witaminy A, czyli degradacji. Aktywność kwasu retinowego w tkankach docelowych jest regulowana przez białka CRABP (*Cellular retinoic acid binding proteins*) I i II. Ich zadaniem jest wychwytywanie obecnego w komórce wolnego kwasu retinowego i prezentowanie enzymom. Enzymy te rozkładają kwas retinowy albo konwertują do form nieaktywnych, o krótszym łańcuchu. Powstałe produkty mogą być łatwo usuwane przez nerki i/lub z żółcią [22, 23, 24].

WYSTĘPOWANIE I WŁAŚCIWOŚCI WITAMINY A

Retinol, będący podstawową formą witaminy A, musi być dostarczany do organizmu z pożywieniem. Źródłem nieaktywnych prowitamin, czyli β -karotenu, są: żółtka jaj, warzywa (marchew, szpinak, dynia, sałata, brokuły, zielony groszek), owoce (melony, pomarańcze) oraz estrów retinylu są: mleko, sery, ryby, mięsa, w których znajdują się palmitynian, propionian czy octanretinylu.



Rys. 4. Metabolizm witaminy A w komórkach

Witamina A pełni bierze udział w procesie widzenia, wchodzi bowiem w skład rodopsyny. Retinol utlenia się pod wpływem odpowiedniego enzymu w trans-retinal, który przekształcany jest w cisretinal. Cis-retinal w siatkówce oka wraz z opsyną tworzy białko rodopsynę, światłoczuły barwnik, znajdujący się w pręcikach siatkówki oka. Transretinal uczestniczy ponadto w powstawaniu impulsu nerwowego w komórkach światłoczułych receptora. Witamina A tym samym zapobiega kurzej ślepcie, osłabieniu wzroku, pomaga w leczeniu wielu chorób oczu,

Witamina A bierze udział w procesach rozrodczych, aktywuje wzrost młodych organizmów i korzystnie wpływa na rozwój embrionalny. Ułatwia gojenie ran, uczestniczy w procesach podziałów komórkowych, wspomaga procesy syntezy hormonów steroidowych oraz pobudza wytwarzanie czerwonych krwinek w szpiku kostnym. Jej obecność jest konieczna, by utrzymać ciągłość błon śluzowych w przewodzie pokarmowym, układzie oddechowym i moczowo-płciowym [25].

Witamina A stosowana jest w preparatach kosmetycznych i dermatologicznych. Poprawia elastyczność skóry, redukując zmarszczki oraz niwelując przebarwienia. W skórze stymuluje proliferację fibroblastów i keratynocytów. Stosowanie retinolu prowadzi do pogrubienia naskórka, nasilenia ekspresji CRABP II i CRBP. Wskutek poprawy struktury warstwy rogowej dochodzi do wzmacnienia funkcji ochronnych, zmniejszając TEWL utratę wody (*Transepidermal Water Loss*). Retinol znalazł również zastosowanie w redukcji zmian pigmentacyjnych, ponieważ hamuje transport melaniny do keratynocytów.

Dodatkowo wykazuje działanie antyoksydacyjne – wymiata wolne rodniki i hamuje powstawanie metaloproteina. Ponadto stymuluje w skórze ekspresję genów prokolagenu typu I oraz III, co indukuje większą ilość włókien kolagenowych. Usuwa zdegradowane włókna elastynowe. Hamuje ekspresję metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, enzymów odpowiedzialnych za przebudowę i degradację macierzy zewnątrzkomórkowej (ECP). Zwiększa tym samym efektywność mechanizmów naprawczych po ekspozycji na promieniowanie UV, chroniąc skórę przed fotostarzeniem. Wzrost aktywności i liczby fibroblastów wpływa na tkankę łączną skóry właściwej, stymulując poprawę elastyczności i jędrności. Działanie witaminy A na skórę wiąże się także ze zwiększeniem syntezy glikozaminoglikanów (GAG) oraz pobudzeniem angiogenezy w warstwie brodawkowatej skóry właściwej [3, 26, 27].

NIEDOBÓR ORAZ NADMIAR WITAMINY A – PRZYCZYNY I SKUTKI

Niedobór witaminy A, czyli hipowitaminoza, ma miejsce wtedy, gdy w diecie występuje niedostateczna ilość witaminy A bądź doszło do uszkodzenia wątroby lub nie jest wchłaniana z przewodu pokarmowego. Najczęstszym objawem niedoboru witaminy A jest ślepotą zmierzchowa, czyli zaburzenia widzenia, związane z procesem adaptacji oka. Przewlekły stan niedoboru może doprowadzić do powikłań, np. zgrubienia spojówek, suchości rogówki i spojówki, zapalenia brzegów powiek, keratomalacji rogówki czy nawet utraty wzroku. Hipowitaminoza wpływa na kondycję i stan skóry, włosów oraz paznokci. Zmiany na skórze to szorstkość oraz suchość połączona ze złuszczeniem na skutek nadmiernego rogowacenia komórek naskórka. Proces gojenia się ran na skórze ulega wydłużeniu, a organizm staje się bardziej podatny na infekcje. Hipowitaminoza ma wpływ również na płodność. Występuje nadmierna keratynizacja nabłonka błon śluzowych układu oddechowego i przewodu pokarmowego. U dzieci niedobór witaminy A skutkuje niedokrwistością i zahamowaniem wzrostu. Niedobory witaminy A występują w krajach rozwiniętych, będąc następstwem zaburzeń odżywiania (anoreksji), nieprawidłowej diety czy wchłaniania tłuszczów zwierzęcych. W krajach rozwijających się występują głównie u dzieci i wynikają z jej niedostatecznej podaży w diecie [11, 28].

Hiperwitaminoza, czyli nadmierna podaż witaminy A, prowadzi może do jej kumulacji w organizmie i związanych z tym niepożądanych skutków. W obrazie skóry i jej przydatków pojawia się suchość i nadmierne rogowacenie, pękanie czerwieni wargowej, łamliwość paznokci i włosów. Hiperwitaminozie towarzyszą bóle głowy, wymioty, utrata łaknienia i nadmierna senność. Dochodzi do zwiększenia ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, bólu kości. Późniejsze objawy to utrata włosów, zmiana koloru skóry na żółtopomarańczowy, krwawienia z nosa, nudności, powiększenie wątroby i śledziona. U dzieci przedawkowanie β -karotenu podawanego w pożywieniu objawia się żółtym zabarwieniem skóry, nie jest to stan niebezpieczny ponieważ nadmiar karotenoidów

usuwany zostaje z kałem. Nadmiar retinoidów w organizmie dzieci skutkuje niebezpiecznym dla zdrowia wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego i uciskiem na tarczce nerwów wzrokowych. Ponadto zahamowaniem wzrostu, obrzękami, problemami z widzeniem oraz ze słuchem [29].

DZIAŁANIE UBOCZNE RETINOIDÓW

W przypadku preparatów stosowanych bezpośrednio na skórę retinoidy mogą wykazywać działanie uboczne, do najczęstszych z nich należą:

- zaczerwienienie skóry,
- podrażnienie skóry,
- nadwrażliwość na światło,
- nadmierne złuszczenie się skóry,
- świąd skóry,
- pieczenie skóry,
- suchość skóry,
- wysypki skórne.

Ponadto, po zastosowaniu preparatów podanych ogólnoustrojowo dochodzić może do wystąpienia:

- wzmożonej potliwości,
- zaburzenia wzrostu włosów,
- zwiększonej łamliwości paznokci i utraty ich blasku (zmatowienia),
- suchości gałek ocznych i skóry wokół oczu.

Duże dawki, jak i długotrwałe stosowanie doprowadzić mogą do uszkodzenia układu krwionośnego oraz zaburzenia czynności wątroby. Sporadycznie dochodzi do bólu głowy czy nudności, wynikających ze wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, związanego z terapią.

W trakcie kuracji retinoidami należy unikać picia alkoholu oraz zażywania leków o podobnym działaniu ubocznym, ponieważ może to wzmocnić działanie niepożądane. Zalecane jest stosowanie produktów ochrony jak i prawidłowe nawilżenie skóry. Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania retinoidów jest ciąża i okres karmienia piersią, ze względu na ich udowodnione działanie embriotoksyczne i teratogenne [3, 30].

PODSUMOWANIE

Witamina A to grupa aktywnych biologicznie, organicznych związków. Aktywność witaminy A wykazuje wiele związków strukturalnie podobnych. Karotenoidy, czyli naturalne barwniki, to prowitaminy A. Retinoidy zaś to związki chemiczne, zarówno naturalne, jak i syntetyczne, związane pod względem właściwości oraz budowy z witaminą A. Ze względu na budowę i właściwości, wyróżniamy trzy generacje retinoidów. Pierwsza obejmuje związki naturalne, mające w swojej cząsteczce fragment β -jononu. Do drugiej generacji należą związki monoaromatyczne, otrzymane syntetycznie, przypominające budową naturalne retinoidy. Trzecia generacja to syntetyczne pochodne poliaromatyczne związki, znacznie różniące się budową od naturalnie występujących retinoidów. Bogatym źródłem witaminy

A są produkty zarówno pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego, w których występuje β -karoten (prowitamina A). Szerokie spektrum aktywności biologicznej tych związków i mechanizm działania sprawiają, że wpływają na wiele istotnych mechanizmów działania ludzkiego organizmu. Wykorzystywane są w produktach leczniczych i kosmetycznych. Zarówno nadmiar, jak i niedobór witaminy A skutkują niekorzystnymi zmianami ogólnoustrojowymi.

LITERATURA

- Burgess C. Topical vitamins. *J Drug Dermatol* 2008, vol. 7: 2-6.
- Thurnham DI, Northrop-Clewes CA. Optimal nutrition: vitamin A and the carotenoids. *Proc Nutr Soc* 1999, vol. 58: 449-457.
- Boryczka M, Pasker B, Sosada M. Retinoidy jako substancje czynne produktów leczniczych, kosmetyków i suplementów diety. *Farm Przegl Nauk* 2010, vol. 8: 8-16.
- Zasada M, Markiewicz A, Erkiert-Polguj A, Budzisz E. Retinol as an actin-monomer. *Advances in Medicine and Biology* 2017: 196-208.
- Żaba R. Bezpieczeństwo stosowania retinoidów. *Przew Lek* 2006, vol. 7: 62-77.
- Chapman MS. Vitamin a: history, current uses, and controversies. *Semin Cutan Med Surg*. 2012, vol. 31(1): 11-16.
- Andersson SC. Carotenoids, tocopherols and chlorophylls in sea buckthorn berries and rose hips. Doctoral Thesis Swedish University of Agricultural Sciences, Alnarp 2009.
- Igielska-Kalwat J, Gościńska J, Nowak I. Karotenoidy jako naturalne antyoksydanty. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2015, vol. 69: 418-428 (dostęp 10.06.2018).
- Nomenclature of retinoids. *Eur J Biochem* 1982, vol. 129: 1-5.
- Harrison EH, Curley Jr RW. Carotenoids and Retinoids: Nomenclature, Chemistry, and Analysis. *Subcell Biochem*. 2016, vol. 81: 1-19.
- Bańkowski E. *Biochemia. Podręcznik dla studentów uczelni medycznych*, wyd. Elsevier Urban & Partner Wrocław 2009: 395-398.
- Bloch K, Dylewski JB. Wpływ długotrwałego stosowania preparatów zawierających witaminę A na niektóre właściwości skóry, wyd. *Homines Hominibus* 2010: 43-44.
- Mukherjee S, Date A, Patravale AV, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging* 2006, vol. 1(4): 327-348.
- Bernat M, Matysek-Nawrocka M, Cioczek W. Składniki aktywne w kosmetykach przeciwstarzeniowych. *Kosmetologia Estetyczna* 2016, vol. 6: 575.
- Brzezińska-Wcisło L, Pierzchała E, Kamińska-Budzińska G, Bergler-Czop B, Trzmiel D. Zastosowanie retinoidów w dermatologii. *Wiadomości Lekarskie, Katowice* 2004.
- Ciszek A, Rodzeń J. Zastosowanie kwasów owocowych i retinolu w zabiegach na okolicę oczu u kobiet w wieku powyżej 50 lat. *Kosmetologia Estetyczna*, 2016, vol. 4: 355.
- Vivat-Hannah V, Zusi FC. Retinoids as therapeutic agents: today and tomorrow. *Mini Rev Med Chem*, 2005, vol. 5: 755-760.
- Zizola CF, Frey SK, Jitngarmkusol S, Kadereit B, Yan N, Vogel S. Cellular retinol-binding protein type I (CRBP-I) regulates adipogenesis. *Mol Cell Biol*. 2010, vol. 30(14): 3412-3420.
- Sorg O, Saurat JH. Topical Retinoids in Skin Ageing: A Focused Update with Reference to Sun-Induced Epidermal Vitamin A Deficiency. *Dermatology* 2014, vol. 4: 228.
- 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, vol. 4: 237-244.
- Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. *International Journal of Cosmetic Science* 2017, vol. 39: 56-65.
- Marona H, Gunia A, Pękala E. Retinoidy - rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. *Farm Pol* 2010, vol. 66(3): 187-192.
- Zizola CF, Frey SK, Jitngarmkusol S, Kadereit B, Yan N, Vogel S. Cellular retinol-binding protein type I (CRBP-I) regulates adipogenesis. *Mol Cell Biol*. 2010, vol. 30(14): 3412-3420.
- Dong D, Ruska SE, Levinthal D, Noy N. Distinct roles for cellular retinoic acid-binding proteins I and II in regulating signaling by retinoic acid. *J Biol Chem* 1999, vol. 274: 23695-23698.
- Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, Löffler H, Amann PM. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2015, vol. 25(5): 384-391.
- Rhein LD, Fluhr JW. Starzenie skóry aktualne strategie terapeutyczne. *MedPharm, Wrocław* 2013: 179-192.
- Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006, vol. 1(4): 327-348.
- Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr*. 2002, vol. 56(4): 271-281.
- Bojarowicz H, Plowiec A. Influence of vitamin A on skin condition. *Probl Hig Epidemiol* 2010, vol. 93(3): 352-356.
- Duerbeck NB, Dowling DD. Vitamin A: too much of a good thing? *Obstet Gynecol Surv*. 2012, vol. 67(2): 122-128.