

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1521>
УДК 615.356:577.161.11



Обзорная статья / Review article

Лекарственные перспективы ретиноидов (обзор)

Л. В. Коваленко¹, А. Г. Поливанова¹✉, А. П. Ильин², И. Н. Соловьева¹,
Е. И. Горбачева³, М. С. Ощепков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» (РХТУ им. Д. И. Менделеева). 125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

² Общество с ограниченной ответственностью «АФС-технологии». 141401, Россия, Московская область, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН). 117997, Россия, г. Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

✉ Контактное лицо: Поливанова Анна Геннадьевна. E-mail: polivanova.a.g@muctr.ru

ORCID: Л. В. Коваленко – <https://orcid.org/0000-0002-0027-4664>; А. Г. Поливанова – <https://orcid.org/0000-0003-4502-0745>;

А. П. Ильин – <https://orcid.org/0009-0008-5177-2867>; И. Н. Соловьева – <https://orcid.org/0000-0002-0079-6710>;

Е. И. Горбачева – <https://orcid.org/0009-0009-3829-8109>; М. С. Ощепков – <https://orcid.org/0000-0002-2892-4884>.

Статья поступила: 13.07.2023

Статья принята в печать: 10.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Ретиноиды представляют собой группу эндогенных и синтетических веществ, регулирующих множество важных биологических процессов нормального развития. Синтез и изучение биологической активности новых ретиноидов являются перспективной областью химической биологии.

Текст. Геномные функции ретиноидов опосредованы их ядерными рецепторами RAR(α , β , γ) и RXR(α , β , γ), которые регулируют транскрипцию генов с привлечением корепрессоров и коактиваторов. Ретиноиды также обладают негеномными функциями, ацилируя белки и другие биомолекулы. Передовыми областями исследований биологической активности ретиноидов являются регенеративная медицина и биология стволовых клеток. Эндогенные и синтетические ретиноиды применяются для лечения кожных патологий и онкологических заболеваний. Есть данные о возможности использования их в терапии заболеваний легких. Разработка ретиноидов, обладающих высокой селективностью в отношении отдельных рецепторов и тканей, может открыть новые подходы к лечению и профилактике таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие. Ретиноиды необходимы для функционирования иммунной системы и являются очень мощными иммуномодуляторами. Кроме того, ретиноиды обладают потенциалом для терапии различных пролиферативных заболеваний.

Заключение. Многолетние исследования фармакологической активности ретиноевой кислоты и ее структурных аналогов направлены на изучение и установление точных механизмов их действия, а также степени их участия в патогенезе различных заболеваний. Получение синтетических ретиноидов преследует цель дизайна соединений с высокой избирательностью по отношению к определенным рецепторам, что позволило бы исключить мультитаргетное действие естественных регуляторных молекул и обусловленные этим побочные эффекты. Лишенные тератогенных и других побочных эффектов синтетические ретиноиды могут найти применение в качестве терапевтических средств для лечения дефектного метаболизма, различных злокачественных новообразований, а также заболеваний почек, легких и ЦНС. Кроме того, разработка пролекарств на основе ретиноидов с контролируемым высвобождением активных молекул также является перспективным направлением в этой области медицинской химии.

Ключевые слова: витамин А, ретиноиды, рексиноиды, бексаротен, тамибаротен

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л. В. Коваленко – обзор публикаций по теме статьи, анализ и систематизация материала, написание текста статьи. А. Г. Поливанова – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование. А. П. Ильин – научное редактирование текста статьи. И. Н. Соловьева – научное редактирование текста статьи. Е. И. Горбачева – обзор публикаций по теме статьи, М. С. Ощепков – научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (проект FSSM-2022-0003).

Для цитирования: Коваленко Л. В., Поливанова А. Г., Ильин А. П., Соловьева И. Н., Горбачева Е. И., Ощепков М. С. Лекарственные перспективы ретиноидов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):54–62. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1521>

Medicinal Perspectives of Retinoids (Review)

Leonid V. Kovalenko¹, Anna G. Polivanova¹✉, Aleksey P. Ilyin², Inna N. Solovieva¹,
Evgenia I. Gorbacheva³, Maxim S. Oshchepkov¹

¹ D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (D. Mendeleev University, MUCTR). 9, Miusskaya square, Moscow, 125047, Russia

² LLC «AFS-technologies». 2A/1, Rabochaya str., Khimki, Moscow region, 141401, Russia

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS (IBCh RAS). 16/10, Miklouho-Maklaya str., GSP-7, Moscow, 117997, Russia

✉ Corresponding author: Anna G. Polivanova. E-mail: polivanova.a.g@muctr.ru

ORCID: Leonid V. Kovalenko – <https://orcid.org/0000-0002-0027-4664>; Anna G. Polivanova – <https://orcid.org/0000-0003-4502-0745>;

Aleksey P. Ilyin – <https://orcid.org/0009-0008-5177-2867>; Inna N. Solovieva – <https://orcid.org/0000-0002-0079-6710>;

Evgenia I. Gorbacheva – <https://orcid.org/0009-0009-3829-8109>; Maxim S. Oshchepkov – <https://orcid.org/0000-0002-2892-4884>.

Received: 13.07.2023

Revised: 10.11.2023

Published: 24.11.2023

© Коваленко Л. В., Поливанова А. Г., Ильин А. П., Соловьева И. Н., Горбачева Е. И., Ощепков М. С., 2023

© Kovalenko L. V., Polivanova A. G., Ilyin A. P., Solovieva I. N., Gorbacheva E. I., Oshchepkov M. S., 2023

Abstract

Introduction. Retinoids are a group of endogenous and synthetic substances that regulate numerous important biological processes in normal development. The synthesis and study of the biological activity of new retinoids are a promising area of chemical biology.

Text. The genomic functions of retinoids are mediated by their nuclear receptors RAR(α , β , γ) and RXR(α , β , γ), which regulate gene transcription by recruiting corepressors and coactivators. Retinoids also possess non-genomic functions by acylating proteins and other biomolecules. Regenerative medicine and stem cell biology are advanced areas of research in the biological activity of retinoids. Endogenous and synthetic retinoids are used for the treatment of skin pathologies and in oncology. There is evidence of their potential use in the therapy of lung diseases. The development of retinoids with high selectivity towards specific receptors and tissues may open new approaches to the treatment and prevention of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and others. Retinoids are necessary for the functioning of the immune system and are powerful immunomodulators. Additionally, retinoids have the potential for the therapy of various proliferative diseases.

Conclusion. Long-term studies of the pharmacological activity of retinoic acid and its structural analogs aim to investigate and establish the precise mechanisms of their actions, as well as their involvement in the pathogenesis of various diseases. The synthesis of retinoids aims to design compounds with high selectivity towards specific receptors, which would exclude the multitarget action of natural regulatory molecules and the associated side effects. Synthetic retinoids devoid of teratogenic and other side effects can find application as therapeutic agents for the treatment of metabolic disorders, various malignancies, as well as kidney, lung, and CNS diseases. Furthermore, the development of prodrugs based on retinoids with controlled release of active molecules is also a promising direction in this field of medicinal chemistry.

Keywords: vitamin A, retinoids, rexinoids, bexarotene, tamibarotene

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Leonid V. Kovalenko – literature review, writing the text of the article, analysis and systematization of the material. Anna G. Polivanova – literature review, writing the text of the article, scientific editing. Aleksey P. Ilyin – scientific article editing. Inna N. Solovieva – scientific article editing. Evgenia I. Gorbachev – literature review. Maxim S. Oshchepkov – scientific article editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project FSSM-2022-0003).

For citation: Kovalenko L. V., Polivanova A. G., Ilyin A. P., Solovieva I. N., Gorbacheva E. I., Oshchepkov M. S. Medicinal perspectives of retinoids. *Drug development & registration*. 2023;12(4):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1521>

ВВЕДЕНИЕ

История витамина А, представляющего собой diterпеновый спирт ретинол, насчитывает более ста лет. Долгое время его ассоциировали прежде всего с органами зрения, была установлена роль витамина А в функционировании слизистых оболочек и кожных покровов, связь с репродуктивными процессами, а его участие в работе центральной нервной системы стало выявляться лишь с конца прошлого века. Витамин А вовлечен в контроль сна и циркадных ритмов. Его простая молекула участвует во многих аспектах развития эмбриона, которые включают морфогенез черепа и лица, дифференцировку нейронов, развитие органов зрения, конечностей, легких, почек и сердца. Низкий уровень витамина А в организме может привести к ослаблению иммунной системы, анемии или слепоте. С недостатком витамина А связана смертность сотен тысяч детей [1], однако его избыток также может иметь фатальные последствия.

Ферменты дегидрирования преобразуют ретинол в отличающиеся геометрией двойных связей ретиновые кислоты, которые активируют ядерные рецепторы, получившие обозначение RAR для ретиновой кислоты, все двойные связи которой имеют транс-конфигурацию (рисунок 1).

Рецепторы цис-изомеров ретиновой кислоты получили обозначение RXR. При этом у каждого из двух типов рецепторов есть еще три подтипа. Связываясь с ретиновыми кислотами, RAR(α , β , γ) и RXR(α , β , γ) образуют множество гомо- и гетеродимеров, которые запускают транскрипцию соответствующих генов с образованием мРНК для синтеза структурных белков, ферментов и других протеиновых компонентов тканей, участвующих в таких физиологических процессах, как рост, зрительное восприятие, репродуктивные функции, иммунитет, дифференциация клеток, апоптоз и другие [2]. Часто 9-цис-ретиновую кислоту и ее синтетические аналоги выделяют в ретинаины.

В сетчатке ретиновая кислота действует как нейромодулятор световой сигнализации и регулирует связь между нейронами. В гиппокампе ретиновая кислота играет важную физиологическую роль в синаптической пластичности, в обучении и памяти, а также в нейрогенезе сформировавшихся организмов. Недостаток витамина А во время беременности приводит к специфическому синдрому, с которым связан риск развития у детей аутизма [3].

ATRA способствует развитию сосудистой системы мозга, питающей нейроны, глиальные клетки и клетки сосудов, которые обеспечивают функциони-

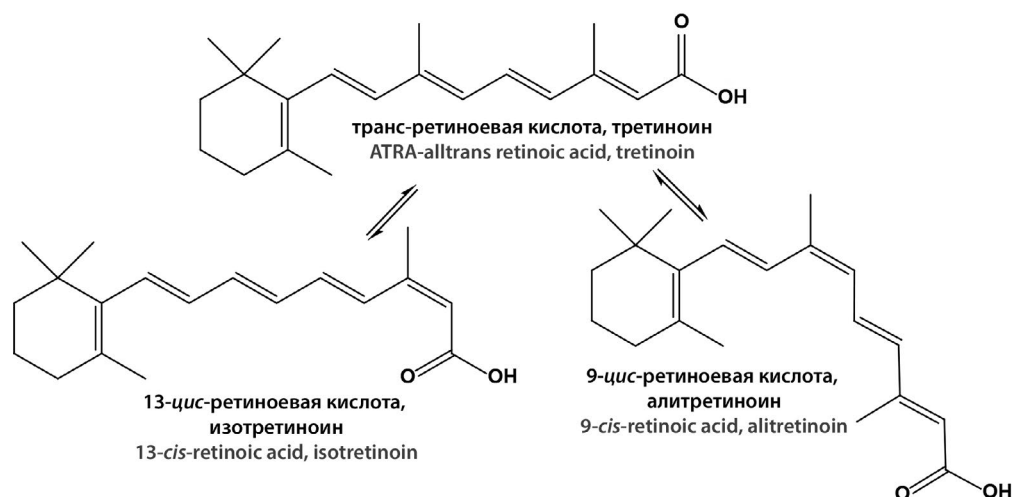


Рисунок 1. Ретиноиды и ретининоиды

Figure 1. Retinoids and Retinoids

рование гематоэнцефалического барьера и в конечном итоге гомеостаз центральной нервной системы. Ретиноевая кислота отвечает за физиологическую структурную целостность сосудисто-нервного узла, снижая риск развития неврологических расстройств [4]. Дефицит этого вещества приводит к таким нейродегенеративным заболеваниям, как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, шизофрения [5]. Кроме того, витамин А и ретиноевая кислота участвуют в регуляции уровня глюкозы и в метаболизме липидов [6].

Связываясь с рецепторами RAR и RXR, пространственные изомеры ретиноевой кислоты участвуют в пролиферации и дифференциации клеток как в эмбриогенезе, так и в морфогенезе. Активированные ретиновыми кислотами рецепторы RAR и RXR могут образовывать гетеродимерные лиганд-рецепторные комплексы и с другими типами ядерных рецепторов, например с рецепторами на витамин D, рецепторами тиреоидной сферы и с рецепторами, которые активируются пероксисомными пролифераторами [7].

В соответствии с изложенным регуляторная активность ретиноидов реализуется преимущественно по гормональному механизму, включающему взаимодействие с ядерными рецепторами, активирующими транскрипцию. Однако ретиноиды действуют не только на трансляционном уровне – они индуцируют, например, быструю кратковременную активацию киназных каскадов. Сочетание транскрипционных программ и негеномных эффектов составляет широкий спектр регулируемых ретиноидами биологических функций, обеспечивая им значительный терапевтический потенциал. В онкологии они применяются в основном в качестве химиотерапевтических средств для лечения лейкозов, хотя хорошие перспективы имеет и профилактика новообразований с помощью этих препаратов [8].

Детальное изучение молекулярных механизмов фармакологической активности ретиноидов и ретининоидов позволяет рассчитывать на выявление новых направлений их лекарственного действия. Важное значение имеют регуляторные функции ретиновых кислот в цитоплазме для контроля негеномных эффектов. Образование этих сигнальных молекул необходимо для обеспечения синаптической пластичности в таких участвующих в реализации когнитивных функций областях мозга, как гиппокамп. Дефицит предшественника ретиновых кислот витамина А приводит к ухудшению этих функций, а сбой в передаче опосредованных ретиновыми кислотами сигналов может быть связан с возрастным снижением когнитивных функций, а также с болезнью Альцгеймера. Кроме того, несколько нарушающих когнитивные способности психических расстройств и дефектов развития также связаны с витамином А, что указывает на возможность их лечения самим витамином или ретиноидами.

С негеномным эффектом ретиноидов может быть связана их роль в течении коронавирусной инфекции. В апреле 2022 года появилось сообщение о роли ретиноидных сигнальных путей в патогенезе COVID-19 [9]. В частности, было показано, что у тяжелых пациентов наблюдается резкое снижение уровня ретинола. Вызванный этим дефицит ретиноидной сигнализации приводит к нарушению регуляции в иммунной системе, в основе которого лежит уменьшение синтеза интерферона I типа и избыточное выделение воспалительных цитокинов. С этим согласуется двухфазный иммунопатогенез COVID-19. Можно предположить, что восстановление ретиноидной сигнализации имеет хорошие перспективы для лечения и профилактики этого заболевания. Оказалось также, что ретиноиды третьего поколения та-

мибаротен и адапален, по данным многофакторной компьютерной оценки зависимости «структура – активность» с моделированием молекулярным докингом, могут быть противовирусными средствами для лечения вирулентного ковида штамма омикрон с тройной мутацией SARS-CoV-2 [10].

Плюрипотентность естественных ретиноидов включает системное введение пространственных изомеров ретиноевой кислоты, поскольку поступление в организм «лишних» ретиноидов приводит к экспрессии всех зависящих от них генов. При этом даже топическое применение этих активных веществ для лечения угревой сыпи, псориаза, солнечных ожогов, ихтиоза или для разглаживания морщин сопровождается рядом серьезных побочных эффектов, среди которых главное место занимает тератогенный эффект. Тем не менее ретиноиды используются в составе профилактических лекарственных средств местного действия для лечения кожных заболеваний, а также в виде средств системного действия для лечения злокачественных новообразований.

Исследования

Разработка новых синтетических ретиноидов с повышенной избирательностью к определенным сочетаниям рецепторов RAR и RXR привела к более глубокому пониманию клеточных эффектов, связанных с их активацией.

Лекарственное средство третиноин на основе ретиноевой кислоты вошло в практику лечения кожных заболеваний с середины прошлого века. На сегодняшний день существует уже четыре поколения лекарственных средств на основе ретиноидов. Первые опыты по получению синтетических структурных аналогов ретиноевой кислоты привели к получению ретиноидов второго поколения с ароматическим структурным элементом вместо циклогексенового в молекулах ретиновых кислот. Более доступные в синтетическом отношении, они сохраняли все недостатки эндогенных лигандов. В качестве примера можно привести ацитретин, использовавшийся преимущественно в виде его этилового эфира этретината (рисунок 2).

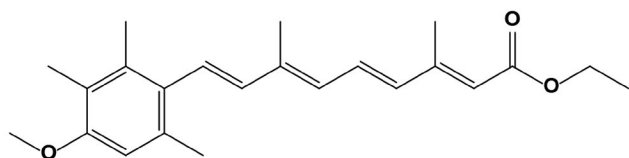


Рисунок 2. Структурная формула ацитретина

Figure 2. Structural formula of Acitretin

Сейчас ретиноиды второго поколения не используются, поскольку они являются такими же тератогенами, как и ретиновые кислоты.

К ретиноидам второго поколения можно отнести и 4-гидроксифениламид ретиноевой кислоты фенретинид (рисунок 3). Его перспективы как химиотерапевтического средства показаны в опытах *in vitro*, на животных, а также в небольшом объеме клинических испытаний.

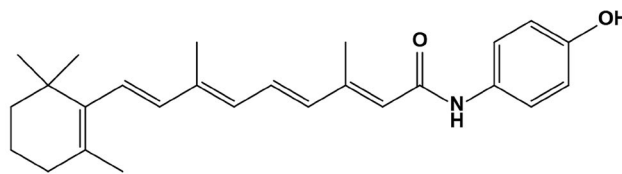


Рисунок 3. Структурная формула фенретинида

Figure 3. The structural formula of Fenretinide

Это производное ретиноевой кислоты исследовалось в составе средств для лечения рака, муковисцидоза, акне, псориаза и ревматоидного артрита. Фенретинид показал хорошие нейропротекторные свойства, он легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, защищая центральную нервную систему от оксидативного стресса в концентрациях $\leq 0,1$ мкМ независимо от способа введения [11]. Фенретинид не образует активных комплексов с RAR и RXR и не гидролизует в организме с образованием ретиновых кислот.

Отличный от опосредованного взаимодействием с RAR и RXR механизм действия фенретинида исключает проявление у него отрицательных побочных эффектов ретиноидов с карбоксилатной функциональной группой. Показано, что противораковая активность фенретинида связана с активацией в клетках злокачественных опухолей биосинтеза церамидов, каспаз и активных форм кислорода, вызывающих их гибель в результате апоптоза.

Важным этапом в разработке новых структурных аналогов ретиновых кислот стало обнаружение высокой ретиноидной активности у (E)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталенил-1-пропенил) бензойной кислоты (TTNPB) (рисунок 4) [12]. В молекуле TTNPB четыре двойные связи несущей карбоксильную группу экзоциклической цепи ретиновых кислот включены в жесткую структуру двух ароматических циклов. Этот бзамещенный 1,1,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин стал соединением-лидером для получения других аналогов ретиноевой кислоты с варьированием заместителей, линкера, соединяющего два ароматических структурных элемента, и с заменой структурной единицы бензойной кислоты на замещенные ароматические и гетероароматические карбоновые кислоты.

До настоящего времени используются в фармакологической практике бексаротен («Таргретин»), тамибаротен и тазаротен (рисунок 5).

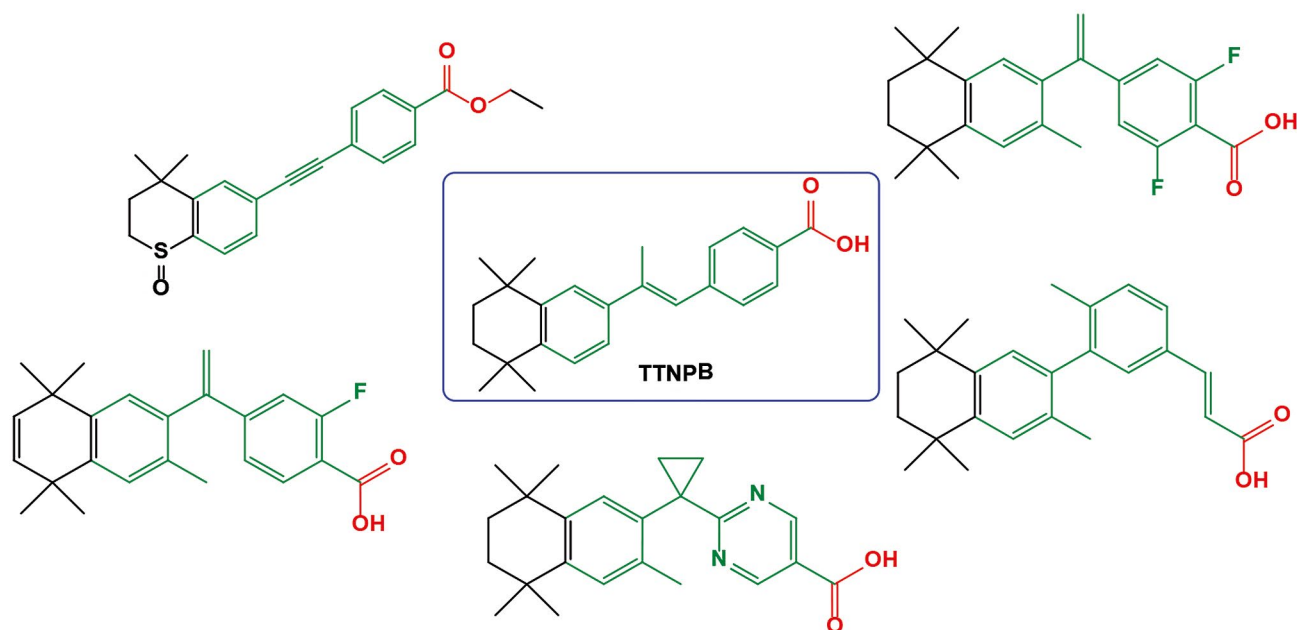


Рисунок 4. TTNPB и его структурные аналоги

Figure 4. TTNPB and its structural analogues

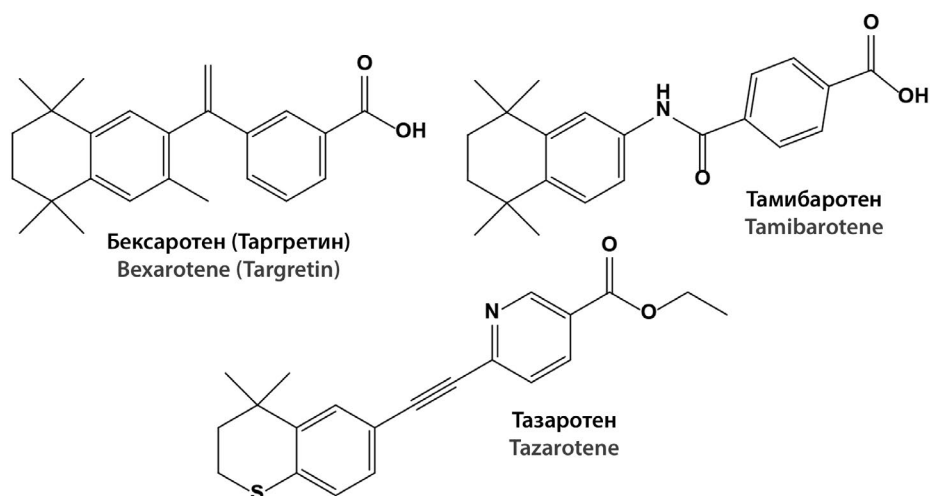


Рисунок 5. Структурные аналоги TTNPB, используемые в фармакологической практике

Figure 5. Structural analogues of TTNPB used in pharmacological practice

При этом бексаротен и тамибаротен используются в качестве противораковых средств: бексаротен – для лечения кожной Т-клеточной лимфомы и рака молочных желез, а тамибаротен – для лечения острого промиелоцитарного лейкоза и множественной миеломы. Механизм их действия основан на активации генов, кодирующих эндогенные факторы, защищающие организм от злокачественных клеток. Тазаротен используется преимущественно для лечения заболеваний кожи – псориаза, ихтиоза, акне и других. Исследуются также возможности применения бексаротена и тамибаротена для лечения болезни Альцгеймера и болезни Крона.

У ретиноидов третьего поколения сопровождающие лекарственное применение побочные эффекты, главными из которых являются гипотиреоз и повышение уровня липидов крови, выражены значительно слабее, чем у ретиноидов первого и второго поколений. В опытах на животных показан присущий производным ретиноевых кислот тератогенный эффект бексаротена. При использовании этих лекарств по жизненным показаниям такими отрицательными эффектами можно пренебречь, но лечение ретиноидами неврологических расстройств можно проводить только под наблюдением терапевта, контролируя

показатели крови по уровню триглицеридов и гормонов щитовидной железы. При этом было показано, что ретиноидная активность не всегда связана с резкими изменениями уровня липидов и с функционированием щитовидной железы [13].

Уже появились ретиноиды четвертого поколения, но область их применения ограничена в основном лечением заболеваний кожи. Главное достоинство этих препаратов – большая безопасность в практическом применении, чем у ретиноидов первого и второго поколений. В качестве примера можно привести адапален и трифаротен (рисунок 6).

Одна из последних разработок в области соединений с ретиноидной активностью для лечения возрастных и лучевых повреждений кожи представлена ретиноидом четвертого поколения, в составе которого нет карбоксильной группы (Seletinoid G, рисунок 6). Наружное применение средств на основе этого ретиноида ускоряет заживление ран, лечит возрастные изменения в соединительной ткани кожи и восполняет вызванный УФ-светом дефицит коллагена в молодой коже [14].

Хорошие клинические перспективы имеет новый ациклический ретиноид перетиноин (NIC-333) (рисунок 7).

Клинические исследования перетиноина по оценке профилактического эффекта при вторичной гепатоцеллюлярной карциноме показали, что пероральный прием препарата в течение 12 месяцев значительно уменьшал рецидив этой опухоли [15]. Интенсивно исследуется новый низкотоксичный ретиноид WYC-209 со свойствами агониста рецепторов RAR (рисунок 7). Он эффективно ингибирует клеточную пролиферацию различных опухолевых клеток меланомы мыши и блокирует более 80 % метастазов.

В целом можно отметить, что основные усилия синтетиков, работающих в области структурных аналогов ретиноевой кислоты, направлены преимущественно на получение соединений, которые можно отнести к структурной группе **ретинобензойные кислоты**, поскольку уже в ранних исследованиях было показано, что замена карбоксильной группы в составе претендентов на роль агонистов ретиноевых кислот на другие функциональные группы с кислотными свойствами лишает их рети-

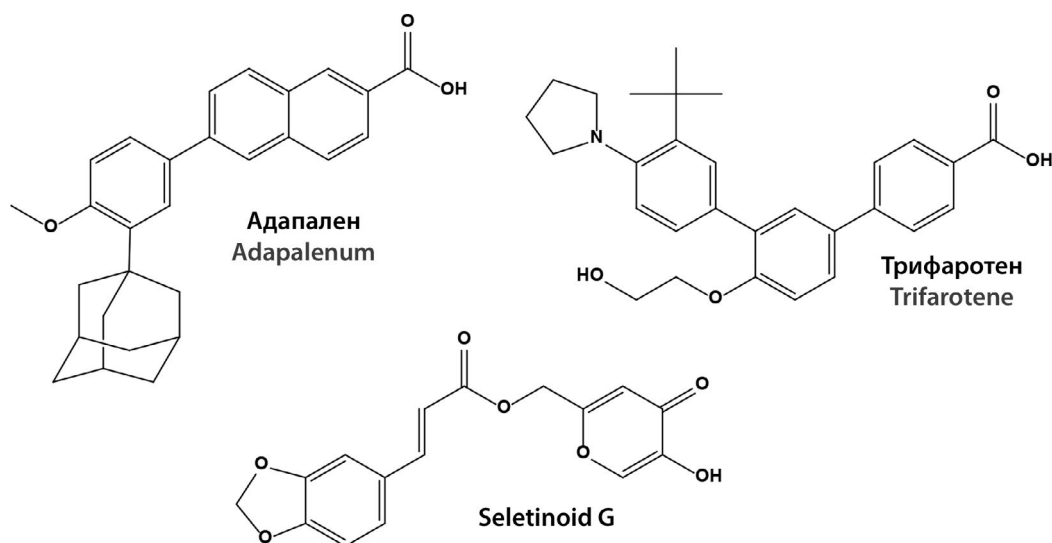


Рисунок 6. Структурные формулы ретиноидов четвертого поколения

Figure 6. Structural formulas of retinoids of the fourth generation

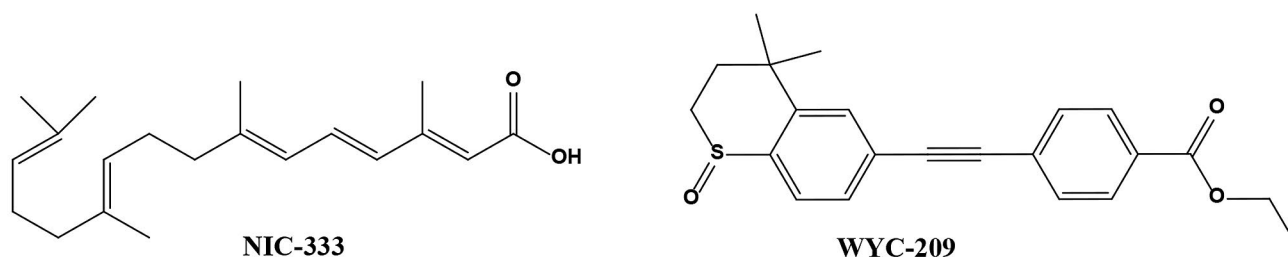


Рисунок 7. Структурная формула перетиноина (NIC-333) и ретиноида WYC-209

Figure 7. The structural formula of Peretinoin (NIC-333) and retinoid WYC-209

ноидной активности [16–18]. В частности, предполагалось, что введение в состав ретиноидов атомов галогенов повысит их избирательность и активность [19]. Были синтезированы также кремний- и германийорганические аналоги ретиноидов на основе тетраметилтетралина [20].

Накопленные данные по биологической активности ретиноидов показывают, что аномальная передача сигналов RXR влияет на стресс нервной системы и нейровоспалительные сети при нескольких невропатологических состояниях. Опосредованные рецепторами RXR защитные эффекты ретиноидов были установлены на различных клеточных и животных моделях повреждения нейронов, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, глаукому, рассеянный склероз и инсульт [21].

Еще на ранних стадиях изучения отклика организма на присутствие ретиноидов первого и второго поколений было отмечено их отрицательное воздействие на психику. В частности, этретинат и изотретиноин вызывали у пациентов депрессивный психоз с суицидальными настроениями [22]. В отличие от этого бексаротен помогает справиться с отрицательным воздействием на психическое состояние химио- и радиотерапии онкологических заболеваний, в основе которых лежит уменьшение плотности и структуры миелина в сенсомоторной коре и в поясной извилине головного мозга [23]. В опытах на мышах вызванное введением цисплатина нарушение когнитивных и сенсомоторных функций нормализовалось пятью дозами бексаротена. Кроме того, в терапевтических дозах на два порядка ниже тех, которые используются для лечения онкологических заболеваний, бексаротен защищает дофаминэргические отделы головного мозга, отвечающие за развитие паркинсонизма [24]. В опытах на приматах и мышах с меченным по карбоксильной группе бексаротеном было показано, что он проходит через гематоэнцефалический барьер [25] и в дозах 1 мг/кг/день его положительный эффект на дофаминэргических нейронах не сопровождается повышением уровня триглицеридов в крови. Активация рецепторов RXR бексаротеном ослабляла нейровоспаление и улучшала неврологический дефицит после субарахноидального кровоизлияния [26].

Значительное количество представленных в литературе данных подтверждает, что нарушение регуляции ретиноидной системы вовлечено также в этиологию шизофрении [27].

Нарушенная сигнализация ретиноидов и недостаток аполипопротеина Е непосредственно ассоциируются с болезнью Альцгеймера. В опытах на мышах с экспериментальной болезнью Альцгеймера бексаротен индуцирует выведение из мозга β -амилоида вследствие активации гена аполипопротеина Е – главного, связанного с возрастом генетического фактора риска болезни Альцгеймера. В лабораторных экспериментах и в опытах на животных по-

казано действие бексаротена на рецепторы RXR, а не на сам β -амилоид или на гематоэнцефалический барьер. Трансгенные мыши с экспериментальной болезнью Альцгеймера демонстрировали улучшение познавательных и поведенческих функций на фоне введения бексаротена [28–30].

Эти дополнительные эффекты показывают, что терапевтические возможности ретиноидов третьего поколения не исчерпаны. Многочисленные публикации, посвященные этому классу фармакологически активных веществ, практически не затрагивают возможность модификации их структур за счет получения производных по карбоксильной группе. Этиловые эфиры ретиноидов применялись в качестве пролекарств с самого начала их использования в терапии. Фенретинид представляет собой 4-гидроксифениламид ретиноевой кислоты. Этиловым эфиром является ретиноид третьего поколения тазаротен. Есть публикация по противораковой активности ацилированного бексаротеном дофамина [31] и патент на получение производных ретиноидов третьего поколения с улучшенной проницаемостью через клеточные мембраны [32].

В ряде исследований последних лет, использующих стратегию мультитаргетной терапии, ретиноидный фрагмент комбинировали с молекулами, имеющими иной механизм физиологического действия. В частности, были получены производные тамибаротена, в структуре которых через небольшие линкеры его карбоксильная группа соединялась с эфирами и амидами вальпроевой кислоты, используемой в терапии заболеваний, ассоциированных с нарушением работы синапсов торможения (рисунок 8) [33].

В другом подобном исследовании фрагмент тамибаротена комбинировали с донорами монооксида азота в виде оксофуроксанового структурного элемента [34]. В частности, соединение, в котором линкером между ретиноидным и оксофуроксановым структурными элементами является остаток глицина (рисунок 8), заметно превосходило тамибаротен по антипролиферативной активности по отношению к трем исследованным линиям клеток лейкемии человека.

Примеры модификации структуры ретиноидов третьего поколения с образованием производных по карбоксильной группе показывают возможность получения новых биологически активных соединений – проретиноидов, механизм действия которых может быть опосредован их превращением в ретиноиды в определенных тканях в результате избирательной сорбции и избирательной биотрансформации с образованием ретиноидов. Так, например, получены эфиры бексаротена с алифатическими спиртами с числом атомов углерода от одного до восемнадцати, а также ацилированные по гидроксильной группе бексаротеном соединения с амидными, аминными и карбонатными функциональными группами

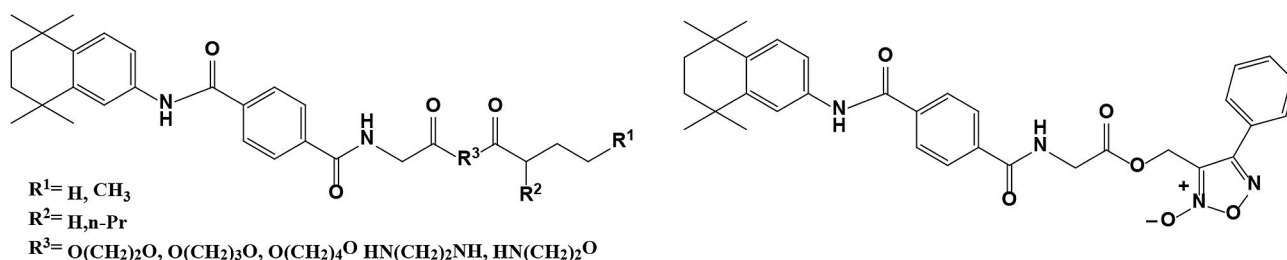


Рисунок 8. Мультицелестаргетные производные тамибаротена

Figure 8. Multitarget derivatives of tamibarotene

с целью получения производных, накапливающихся и гидролизующихся в лимфатической системе кишечника с образованием бексаротена (рисунок 9). Лимфатическая система кишечника играет важную роль в патофизиологии таких заболеваний, как лимфомы, метастазы рака, аутоиммунные заболевания и СПИД. Введение представленного на рисунке 9 вещества обеспечивало достижение семнадцатикратной концентрации бексаротена в сосудах лимфатической системы кишечника в сравнении с введением самого бексаротена [35].

Аналогичный пролекарственный подход использовался для ограничения действия бексаротена клетками центральной нервной системы. Известно, что при нейродегенеративных заболеваниях в пораженных областях мозга повышена активность NAD(P)H/хинооксидредуктазы (NQO1), субстратами которой являются, например, индолхиноны. В соответствии с этим были синтезированы эфиры бексаротена с общей формулой, представленной на рисунке 9. Эти вещества не расщепляются эстеразами, но в присутствии фермента NQO1 они подвергаются окислительно-восстановительным превращениям с образованием бексаротена [49]. Это означает, что биотрансформация этих производных с образованием бексаротена в клетках, в которых отсутствует этот фермент, сведена к минимуму.

Направление, связанное с избирательной сорбцией и избирательным превращением амидов и эфиров ретиноидов третьего поколения в соответствующие ретиноиды, может стать основой для получения новых средств для лечения нейродегенеративных заболеваний. В частности, противоречивость

данных по возможности использования бексаротена для лечения болезни Альцгеймера может быть следствием введения его в состав средств с разной биодоступностью активного вещества. Кроме того, у производных ретиноидов могут проявляться новые механизмы действия, как это было показано на примере фенретинида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно отметить, что в основе синтеза структурных аналогов пространственных изомеров ретиноевой кислоты лежит дизайн соединений с высокой избирательностью по отношению к определенным рецепторам и тканям. Это исключает мультицелестаргетное действие естественных ретиноидов.

Ретиноиды обладают потенциалом для терапии различных пролиферативных заболеваний. Задача новых исследований состоит в том, чтобы расширить спектр их применения для лечения вирусных, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Black R. E., Allen L. H., Bhutta Z. A., Caulfield L. E., Onis M., Ezziati M., Mathers C., Rivera J. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *The Lancet*. 2008;371(9608):243–260. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61690-0.
2. Blomhoff R., Blomhoff H. K. Overview of retinoid metabolism and function. *Journal of Neurobiology*. 2006;66(7):606–630. DOI: 10.1002/neu.20242.
3. Liu Z., Wang J., Xu Q., Hong Q., Zhu J., Chi X. Research Progress in Vitamin A and Autism Spectrum Disorder. *Behavioural Neurology*. 2021;2021:5417497. DOI: 10.1155/2021/5417497.
4. Pouso M. R., Cairrao E. Effect of retinoic acid on the neurovascular unit: a review. *Brain Research Bulletin*. 2022;15;184:34–45. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.03.011.

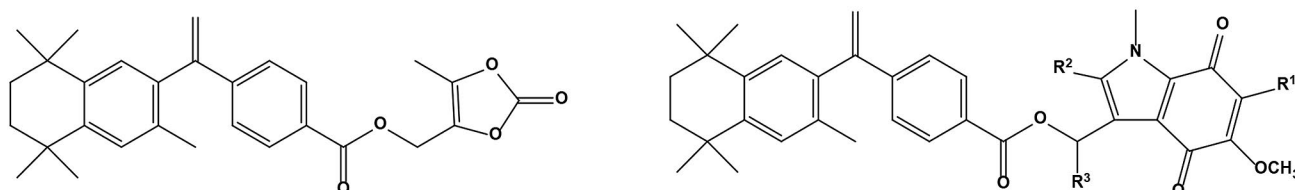


Рисунок 9. Производное бексаротена с пролекарственным принципом действия

Figure 9. A derivative of Bexarotene with a prodrug principle of action

5. Reay W. R., Cairns M. J. The role of the retinoids in schizophrenia: genomic and clinical perspectives. *Molecular Psychiatry*. 2020;25(4):706–718. DOI: 10.1038/s41380-019-0566-2.
6. Zhang Y., Wang T., Hu X., Chen G. Vitamin A and Diabetes. *Journal of Medicinal Food*. 2021;24(8):775–785. DOI: 10.1089/jmf.2020.0147.
7. Das B. C., Thapa P., Karki R., Das S., Mahapatra S., Liu T.-C., Torregroza I., Wallace D. P., Kambhampati S., Van Veldhuizen P., Verma A., Ray S. K., Evans T. Retinoic acid signaling pathways in development and diseases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014;22(2):673–683. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.11.025.
8. Uray I. P., Dmitrovsky E., Brown P. H. Retinoids and rexinoids in cancer prevention: from laboratory to clinic. *Seminars in Oncology*. 2016;43(1):49–64. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.002.
9. Sarohan A. R., Tuncar A., Sarohan A. Multi-receptor mechanism and retinoid signaling disorder in the pathogenesis of COVID-19. *Science Open Preprints*. 2022. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.3863.
10. Fidan O., Mujwar S., Kciuk M. Discovery of adapalene and dihydrotachysterol as antiviral agents for the Omicron variant of SARS-CoV-2 through computational drug repurposing. *Molec. Diversity*. 2023;27(1):463–475. DOI: 10.1007/s11030-022-10440-6.
11. Orienti I., Armida M., Dobrowolny G., Pepponi R., Sollazzi G., Pezzola A., Casola I., Musarò A., Popoli P., Potenza R. L. Fenretinide Beneficial effects on amyotrophic lateral sclerosis-associated SOD1G93A mutant protein toxicity: in vitro and in vivo evidences. *Neuroscience*. 2021;473:1–12. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.07.033.
12. Loeliger P., Bollag W., Mayer H. ChemInform Abstract: Arotinoids, a new class of highly active retinoids. *Chemischer Informationsdienst*. 1980;11(24). DOI: 10.1002/chin.198024145.
13. Marshall P. A., Jurutka P. W., Wagner C. E., van der Vaart A., Kaneiko I., Chavez P. I., Ma N., Bhogal J. S., Shahani P., Swierski J. C., MacNeill M. Analysis of differential secondary effects of novel rexinoids: select rexinoid X receptor ligands demonstrate differentiated side effect profiles. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2015;3(2):e00122. DOI: 10.1002/prp2.122.
14. Lee E.-S., Ahn Y., Bae I.-H., Min D., Park N. H., Jung W., Kim S.-H., Hong Y. D., Park W. S., Lee C. S. Synthetic Retinoid Seletinoid G Improves Skin Barrier Function through Wound Healing and Collagen Realignment in Human Skin Equivalents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(9):3198. DOI: 10.3390/ijms21093198.
15. Xin C., Quanlin A., Yehuda G. A., Xiangdong W. Retinoids offer new and promising cancer therapeutic avenues. *Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 2019;2(2):23–28. DOI: 10.31083/j.jmcm.2019.02.9161.
16. Kagechika H., Kawachi E., Hashimoto Y., Shudo K., Himi T. Retinobenzoic acids. 1. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoid activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1988;31(11):2182–2192. DOI: 10.1021/jm00119a021.
17. Yamakawa T., Kagechika H., Kawachi E., Hashimoto Y., Shudo K. Retinobenzoic acids. 5. Retinoid activities of compounds having a trimethylsilyl or trimethylgermyl group(s) in human promyelocytic leukemia cells HL-60. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1990;33(5):1430–1437. DOI: 10.1021/jm00167a024.
18. Boehm M. F., Zhang L., Badea B. A., White S. K., Mais D. E., Berger E., Suto C. M., Goldman M. E., Heyman R. A. Synthesis and structure-activity relationships of novel retinoid X receptor-selective retinoids. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1994;37(18):2930–2941. DOI: 10.1021/jm00044a014.
19. Furnick J. K., Kaneko I., Walsh A. N., Yang J., Bhogal J. S., Gray G. M., Baso J. C., Browder D. O., Prentice J. L. S., Montano L. A., Huynh C. C., Marcus L. M., Tsosie D. G., Kwon J. S., Quezada A., Reyes N. M., Lemming B., Saini P., van der Vaart A., Groy T. L., Marshall P. A., Jurutka P. W., Wagner C. E. Modeling, synthesis and biological evaluation of potential retinoid X receptor-selective agonists: novel halogenated analogues of 4-[1-(3,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethynyl]benzoic Acid (Bexarotene). *ChemMedChem*. 2012;7(9):1551–1566. DOI: 10.1002/cmdc.201200319.
20. Lippert W. P., Burschka C., Götz K., Kaupp M., Ivanova D., Gaudon C., Sato Y., Antony P., Rochel N., Moras D., Gronemeyer H., Tacke R. Silicon analogues of the RXR-selective retinoid agonist SR11237 (BMS649): Chemistry and Biology. *ChemMedChem*. 2009;4(7):1143–1152. DOI: 10.1002/cmdc.200900090.
21. Sharma S., Shen T., Chitranshi N., Gupta V., Basavarajappa D., Sarkar S., Mirzaei M., You Yu., Krezel W., Graham S. L., Gupta V. Retinoid X receptor: cellular and biochemical roles of nuclear receptor with a focus on neuropathological involvement. *Molecular Neurobiology*. 2022;59(4):2027–2050. DOI: 10.1007/s12035-021-02709-y.
22. Hu P., van Dam A.-M., Wang Y., Lucassen P. J., Zhou J.-N. Retinoic acid and depressive disorders: Evidence and possible neurobiological mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;112:376–391. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.02.013.
23. Chiang A. C. A., Seua A. V., Singhmar P., Arroyo L. D., Mahalingam R., Hu J., Kavelaars A., Heijnen C. J. Bexarotene normalizes chemotherapy-induced myelin decompaction and reverses cognitive and sensorimotor deficits in mice. *Acta Neuropathologica Communications*. 2020;8(1):193. DOI: 10.1186/s40478-020-01061-x.
24. McFarland K., Spalding T. A., Hubbard D., Ma J.-N., Olsson R., Burstein E. S. Low dose bexarotene treatment rescues dopamine neurons and restores behavioral function in models of Parkinson's disease. *ACS Chemical Neuroscience*. 2013;4(11):1430–1438. DOI: 10.1021/cn400100f.
25. Rotstein B. H., Hooker J. M., Woo J., Collier T. L., Brady T. J., Liang S. H., Vasdev N. Synthesis of [11C]Bexarotene by Cu-mediated [11C]carbon dioxide fixation and preliminary PET imaging. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2014;5(6):668–672. DOI: 10.1021/ml500065q.
26. Zuo Y., Huang L., Enkhjargal B., Xu W., Umut O., Travis Z. D., Zhang G., Tang J., Liu F., Zhang J. H. Activation of retinoid X receptor by bexarotene attenuates neuroinflammation via PPARγ/SIRT6/FoxO3a pathway after subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of Neuroinflammation*. 2019;16(1):47. DOI: 10.1186/s12974-019-1432-5.
27. Reay W. R., Cairns M. J. The role of the retinoids in schizophrenia: genomic and clinical perspectives. *Molecular Psychiatry*. 2019;25(4):706–718. DOI: 10.1038/s41380-019-0566-2.
28. Eftekhari A., Shانهbandi D., Hoseinnejhad S., Ceferov Z., Asefy Z. Retinoids as Potential Therapeutic Approach in Prevention of Alzheimer's Disease. *Annals of Clinical and Laboratory Research*. 2021;9(9):371. DOI: 10.36648/2386-5180.21.9.371.
29. Vidal V., Puente A., García-Cerro S., García Unzueta M. T., Rueda N., Riancho J., Martínez-Cué C. Bexarotene impairs cognition and produces hypothyroidism in a mouse model of down syndrome and Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12. DOI: 10.3389/fphar.2021.613211.
30. Miziak B., Błaszczyk B., Czuczwar S. J. Some candidate drugs for pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021;14(5):458. DOI: 10.3390/ph14050458.
31. Gretskey N. M., Gamisonia A. M., Dudina P. V., Zakharov S. S., Shershtyanikh G., Akasov R., Burov S., Serkov I. V., Akimov M. G., Bezuglov V. V., Markvicheva E. Novel bexarotene derivatives: Synthesis and cytotoxicity evaluation for glioma cells in 2D and 3D in vitro models. *European Journal of Pharmacology*. 2020;883:173346. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173346.
32. Yu C. Positively charged water-soluble prodrugs of retinoids and retinoid-like compounds with very high skin penetration rates. Patent № CA2972344C. Available at: <https://patents.google.com/patent/CA2972344C/en>. Accessed: 25.09.2023.
33. Bian H., Feng J., Xu W. Synthesis and biological evaluation of novel AM80 derivatives as antileukemic agents. *Medicinal Chemistry Research*. 2013;22(1):175–185. DOI: 10.1007/s00044-012-0019-9.
34. Bian H., Feng J., Li M., Xu W. Novel antileukemic agents derived from tamibarotene and nitric oxide donors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(23):7025–7029. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.09.103.
35. Lee J. B., Zgair A., Malec J., Kim T. H., Kim M. G., Ali J., Qin C., Feng W., Chiang M., Gao X., Voronin G., Garces A. E., Lau C. L., Chan T.-H., Hume A., McIntosh T. M., Soukari F., Al-Hayali M., Cipolla E., Collins H. M., Heery D. M., Shin B. S., Yoo S. D., Kagan L., Stocks M. J., Bradshaw T. D., Fischer P. M., Gershkovich P. Lipophilic activated ester prodrug approach for drug delivery to the intestinal lymphatic system. *Journal of Controlled Release*. 2018;286:10–19. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.07.02.
36. Schäfer A., Burstein E. S., Olsson R. Bexarotene prodrugs: targeting through cleavage by NQO1 (DT-diaphorase). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014;24(8):1944–1947. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.03.003.