

УДК : 615

**АНАЛІЗ АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ІЗ
ВІДБІЛЮЮЧОЮ ДІЄЮ***Кухтенко Г.П., Башура О.Г., Мартинюк Т.В.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Вступ. За оцінками, приблизно 15% населення світу витрачає кошти на купівлю засобів відбілюючої дії. Світові галузеві аналітики прогнозують, що універсальний ринок освітлювачів для шкіри досягне 23 мільярдів доларів до 2022 року за рахунок нових ринків в Азії, зокрема Індії, Японії та Китаї. За оцінками, в 2017 році на відбілюючі креми для шкіри та засоби по догляду за шкірою було витрачено 432 млн. доларів США.

Молекулярний механізм цих засобів для освітлення шкіри полягає у зменшенні меланіну, який є основним джерелом кольору шкіри. Меланін головним чином відповідає за пігментацію шкіри людини, який виробляється з меланоцитів епідермісу в приблизному співвідношенні 1:36 з базальними кератиноцитами [1, 3].

Синтезується меланін з амінокислоти тирозину в особливих органелах меланоцитів – меланосомах. Тирозин гідроксильється в дигідроксифенілаланін (ДОФА), ДОФА окислюється в ДОФА-хінон. Обидві реакції каталізуються тирозиназою, яка активується в присутності іонів міді і кисню. Актуальні методи лікування розладів гіперпігментації спрямовані на розрив ферментативних процесів виробництва пігменту в меланоцитах [1, 3].

Мета дослідження. Провести аналіз даних літератури щодо активних інгредієнтів косметичних засобів із відбілюючим косметичним ефектом.

Методи дослідження. Методи інформаційного пошуку та систематизації матеріалу.

Основні результати.

Гідрохінон (1,4-дігідроксібензол) є стандартом лікування гіперпігментації протягом більш ніж 50 років. Вважається, що він діє шляхом інгібування тирозинази, таким чином зменшуючи утворення меланіну. Це також призводить до деградації меланосом і пригнічення синтезу ДНК і РНК меланоцитів. Однак гідрохінон може надати токсичну дію і на інші клітини шкіри.

Несприятливі реакції на гідрохінон залежать від дози і тривалості застосування. Також відомо, що препарат легко проникає в глибокі шари шкіри і може потрапити в кровотік, викликаючи комплекс ускладнень. Основні побічні реакції представлені такими станами, як еритема, контактний і алергічний дерматит, стійка депігментація, екзогенний охроноз. Неконтрольоване застосування високої концентрації гідрохінону і / або надмірно тривале використання може збільшити ризик появи побічних ефектів. У країнах Європейського Союзу гідрохінон заборонений до використання в косметологічній та дерматологічній практиці [1, 2, 3, 4].

Аскорбінова кислота, також відома як вітамін С, має антиоксидантні властивості і здатність гальмувати меланогенез, пригнічуючи тирозиназу (пов'язуючи мідь в активному центрі тирозинази). Будучи сильним відновником, аскор-

бінова кислота здатна відновити ДОФА-хром до ДОФА-хінону.

Аскорбінова кислота може бути використана в якості окремого агента або в складі комбінованої терапії. В цілому ця молекула швидко окислюється, вкрай нестабільна і при використанні в якості монотерапії дає слабкі результати. Внаслідок цього, як правило, її поєднують з іншими діючими речовинами для підвищення косметичної ефективності [1, 2, 3, 4].

Гліколева кислота безпосередньо інгібує тирозиназу, а також зменшує гіперпігментацію за рахунок впливу на ремоделювання епідермісу і прискорення лущення.

Азелаїнова кислота має антипроліферативну і цитотоксичну дію на меланоцити. Вона діє як слабкий, оборотний, конкурентний інгібітор тирозинази. Інший можливий механізм її дії полягає в зниженні утворення вільних радикалів. В цілому азелаїнова кислота добре переноситься. Найбільш часто зустрічаються такі побічні ефекти, як свербіж, еритема, лущення і печіння.

Ретиноїди здатні зменшувати гіперпігментацію за допомогою декількох механізмів, включаючи збільшену втрату меланіну шляхом стимулювання обороту кератиноцитів, а також зменшують меланосомну передачу за рахунок скорочення часу контакту між кератиноцитами і меланоцитами і сприяють кращому проникненню інших активних інгредієнтів. Ретиноїди також були визнані ефективними і в поєднанні з іншими агентами, в тому числі з молочною та аскорбіною кислотою. Подразнення шкіри - найбільш поширений побічний ефект. Надмірне подразнення може привести до посилення гіперпігментації, тому дані засоби слід використовувати з обережністю [1, 2, 3, 4].

Меквінол - похідне гідрохінону, діє як конкурентний інгібітор тирозинази, зменшуючи утворення попередників меланіну. Ефективна комбінація для лікування гіперпігментації включає 2% меквінолу з 0,01% третиноїном. Незважаючи на те, що меквінол показав ефективність в комбінованих препаратах, контрольовані клінічні дослідження як і раніше необхідні, щоб встановити ефективність монотерапії меквінолом [1, 2, 3, 4].

Койєва кислота - продукт метаболізму грибів видів *Aspergillus* і *Penicillium*. Вона здатна пригнічувати вироблення тирозинази шляхом її інгібування через зв'язування міді в активному центрі ферменту. Як правило, використовується не як одиночний агент, а в комбінації з іншими діючими речовинами. Койєва кислота - відомий барвник, тому може викликати контактний дерматит і еритему [1, 2, 3, 4].

Ніацинамід здатний зменшувати пігментацію за рахунок запобігання передачі меланосом з меланоцитів в кератиноцити. Він є важливим компонентом багатьох відбілюючих кремів. Було виявлено, що ніацинамід зменшує гіперпігментацію після 4-тижневого застосування [1, 2, 3, 4].

Похідні лакриці (солодки). В якості активного інгредієнта використовується екстракт кореня солодки. Він має протизапальні властивості і містить речовину глабридин, здатну пригнічувати тирозиназу в культурі клітин меланоцитів людини, не впливаючи на синтез ДНК і РНК. Інші активні інгредієнти, такі як ліквіритин і ізоліквіритин (флавоноїди), можуть диспергувати меланін [1, 2, 3, 4].

Похідні сої. Інгібітор трипсину сої здатний зворотно пригнічувати протеази. Дослідження показали, що гальмування цього шляху викликало дозозалежну втрату пігментації на 4-й тиждень лікування при використанні найвищих доз. Додаткове дослідження даного шляху показало, що соєве молоко і інгібітор серинових протеаз, отриманий з сої, можуть пригнічувати як основну, так і індуковану УФ пігментацію в умовах *in vitro*. У порівняльному мультиагентному дослідженні екстракту сої виявлено його помірна ефективність при лікуванні пігментних плям, викликаних сонячним випромінюванням (сонячного лентіго) [1, 2, 3, 4].

Таблиця 1

Засоби відбілюючої дії на шкіру

Механізм дії	Речовина
Інгібітори тирозинази	Арбутин
	Азелаїнова кислота
	Дезоксиарбутин
	Гліколева кислота
	Екстракт солодки
	Меквінол
	N-ацетилглюкозамін
	N-ацетил-4-S-цистамінілфенол
	Nіацинамід
Зниження внутрішньомеланосомного переносу	Ретиноїди
	Соєвий інгібітор трипсину
	Аскорбінова кислота
Взаємодія з міддю	Койєва кислота
	Гліколева кислота
Стимулювання перетворення кератиноцитів	Ретиноїди
	Арбутин
Сповільнення дозрівання меланосом	Дезоксиарбутин
	Соєвий інгібітор трипсину
Інгібування протеазо-активованого рецептора 2	Лігнін пероксидаза
Окислення та руйнування меланіну	Лігнін пероксидаза
Вплив на ендотелін-1	Транексамова кислота

Арбутин / дезоксиарбутин - це природне β -D-глюкопіранозидне похідне гідрохінону, отримане з мучниці звичайної, а дезоксиарбутин - дегідроксильоване похідне арбутину. Арбутин гідролізується в шкірі до гідрохінону. Деякі дослідження вказують на участь в цьому процесі гідролітичної активності нормальної мікрофлори шкіри. Таким чином відбувається освітлення шкіри шляхом прямого дозозалежного інгібування тирозинази [1, 2, 3, 4].

Синтетичний дезоксиарбутин - більш потужний інгібітор тирозинази, який показав значну ефективність у випробуваннях. Незважаючи на відсутність добре контрольованих клінічних досліджень, початковий експеримент в умовах

in vitro і *in vivo* показав його безпеку і ефективність при гіперпігментації. Високі концентрації арбутину (більше 3%) можуть привести до розвитку парадоксальної гіперпігментації [1, 2, 3, 4].

Лігнін пероксидаза - новий засіб для лікування гіперпігментації, який діє шляхом управління процесом ферментативного окислення і руйнування меланіну в шкірі. У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні нанесення лігнін-пероксидазного крему було більш ефективним, освітлення шкіри досягалося швидше, ніж при використанні 2% гідрохінону [1, 2, 3, 4].

Транексамова кислота. Являє собою синтетичне похідне природної амінокислоти лізину, що володіє освітлюючим і стабілізуючим стінку судин дією. Транексамова кислота була запропонована в якості ефективного агента для лікування меланодермії. При 12-тижневому дослідженні ефективності транексамової кислоти в терапії мелази виявлено значне зниження вмісту меланіну в епідермісі, експресія фактору росту ендотелію судин також мала тенденцію до зниження. Було відзначено придушення пептиду ендотеліну-1. Таким чином, імуногістохімічні дані показали, що придушення ендотеліну-1 може бути одним з механізмів дії транексамової кислоти в терапії мелази [1, 2, 3, 4].

Висновки. Косметична корекція гіперпігментації шкіри вимагає комплексного підходу, поєднуючи проведення косметологічних процедур та щоденного застосування косметичних засобів із вмістом активів відбілюючої дії.

Список літератури

1. Cosmetic dermatology : products and procedures / edited by Zoe Diana Draelos. – Second edition.- 2016. – 563 p.
2. Formulating, packaging, and marketing of natural cosmetic products / edited by Nava Dayan, Lambros Kromidas C. - Published by John Wiley & Sons, Inc.. 2011. – 421 p.
3. Дерматология : учеб. пособие для студентов вузов (заочн. форма обучения) спец. «Технология парфюмерно-косметических средств» / А. Г. Башура, Н. П. Половко, С. Г. Ткаченко, Е. С. Шмелькова. – Х. : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2006. – 184 с.
4. Технология косметических средств : учебник для вузов / А.Г. Башура, А.И. Тихонов, В.В. Россихин [и др.] ; под общ. ред. А.Г. Башуры и А.И.Тихонова. – Х. : НФаУ : Оригинал, 2016. – 576 с.