

Substancje biologicznie czynne stosowane w rozjaśnianiu hiperpigmentacji skóry

Biologically active substances used to brighten skin hyperpigmentation

I WSTĘP

Hiperpigmentacje, dyschromie, zwyczajowo zwane przebarwieniami, objawiają się nieestetycznymi zmianami w postaci wykwitów pierwotnych, najczęściej plam. Wyjątek stanowić mogą przebarwienia pozapalne będące wykwitami wtórnymi, a tworzącymi się na podłożu blizn potrądzikowych czy urazów skóry. Wielobarwność, niespecyficzny kształt, symetria bądź jej brak oraz występowanie na odstępionych częściach ciała to często cechy charakterystyczne objawiającego się pod tą postacią schorzenia. Pojawiają się bez względu na wiek oraz płć.

I MELANOGENEZA

Hiperpigmentacje spowodowane nadprodukcją melaniny określają w sposób zbiorowy szereg różnych schorzeń. Melanina pod względem budowy chemicznej należy do alkoholi wielowodorotlenowych.

Jest niejednorodnym, heterogennym barwnikiem odpowiadającym za koloryt skóry. Występuje w naskórku, w błonie naczyniowej i siatkówce oka. Syntetyzowana jest w melanocytach zlokalizowanych w naskórku, a także warstwie podstawnej korzeni włosów i tęczówce oka. Gromadzona jest w blaszkowatych strukturach zwanych melanosomami, skąd przekazywana jest do komórek naskórka. W wyniku działania czynników wewnętrznych (hormony) lub zewnętrznych (promieniowanie UV) melanosomy pękają, a barwnik zostaje uwolniony do komórki. Melanina, gromadząc się w komórkach między jądrem komórkowym a powierzchnią komórki, chroni DNA przed uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV. W procesie rekonstrukcji komórek melanina zawarta w komórkach przemieszcza się do zrogowaciałych warstw naskórka i ulega procesowi złuszczenia [1]. Rozwój hiperpigmentacji

Malwina Zasada

Zakład Chemii Surowców Kosmetycznych
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny
w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź
M: +48 572 703 841
E: m.zasada@esthderm.pl

» 468

I STRESZCZENIE

Hiperpigmentacje, dyschromie, zwyczajowo zwane przebarwieniami, pojawiają się bez względu na wiek oraz płć. Wielobarwność, niespecyficzny kształt, symetria bądź jej brak oraz miejsce występowania to często cechy charakterystyczne dla objawiającej się pod tą postacią dermatozy. Zazwyczaj są trudne do wyleczenia, a co za tym idzie, uciążliwe i długotrwałe. Farmakologiczne metody leczenia oraz nowe receptury i konfiguracje składników otwierają perspektywy na pozbycie się niepożądanych dyschromii. Związki coraz częściej stosowane w preparatach leczniczych to m.in.: hexylorezorcynol, niacynamid, N-acetylo-glukozamina, kwas kojowy, kwas azelainowy, soja, storkotka pospolita, witamina A, witamina C, witamina E, aloes, wyciąg z lukrecji, zielona herbata, kwas linolowy oraz kwas linolenowy, hesperedyna, kolagen, metimazol, acerola, N-acetyl-4-cysteaminofenol, mekwinol.

W pracy omówiono substancje czynne wykorzystywane w kosmetykach w celu rozjaśnienia przebarwień.

Słowa kluczowe: hiperpigmentacja, depigmentacja, przebarwienia, tyrozyna

I ABSTRACT

Hyperpigmentation, hyperchromia, commonly called discolouration occur independently on age and gender. Multicolor, unspecific shape, symmetry or its lack as well as area of occurrence are characteristic for this type of the dermatosis. Usually, they are difficult to treat and therefore burdensome and long. Pharmacological treatment methods as well as new recipes and ingredients combinations open perspectives for getting rid of undesirable dyschromia. The compounds still more commonly used in therapeutic formulations include: hexyloresorcinol, niacinamide, N-acetyl-glucosamine, kojic acid, azelaic acid, soya, vitamin A, vitamin C, vitamin E, aloe, licorice extract, green tea, linoleic acid and linolenic acid, hesperidin, collagen, methimazol, acerola, NCAP, mequinol. This paper presents active ingredients used in cosmetics to lighten the discoloration.

Key words: hyperpigmentation, depigmentation, discoloration, tyrosine

otrzymano / received

17.05.2016

poprawiono / corrected

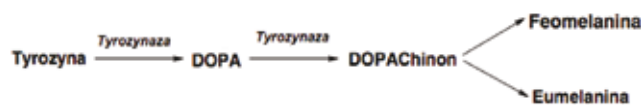
29.06.2016

zaakceptowano / accepted

13.08.2016

zależą od oddziaływania pomiędzy keratynocytami a melanocytami. Nieprawidłowości zarówno na etapie melanocytofagocytozy, jak i transportu barwnika mogą prowadzić do dyschromii, czyli trudnych do wyleczenia, a co za tym idzie – uciążliwych i długotrwałych plam pigmentacyjnych.

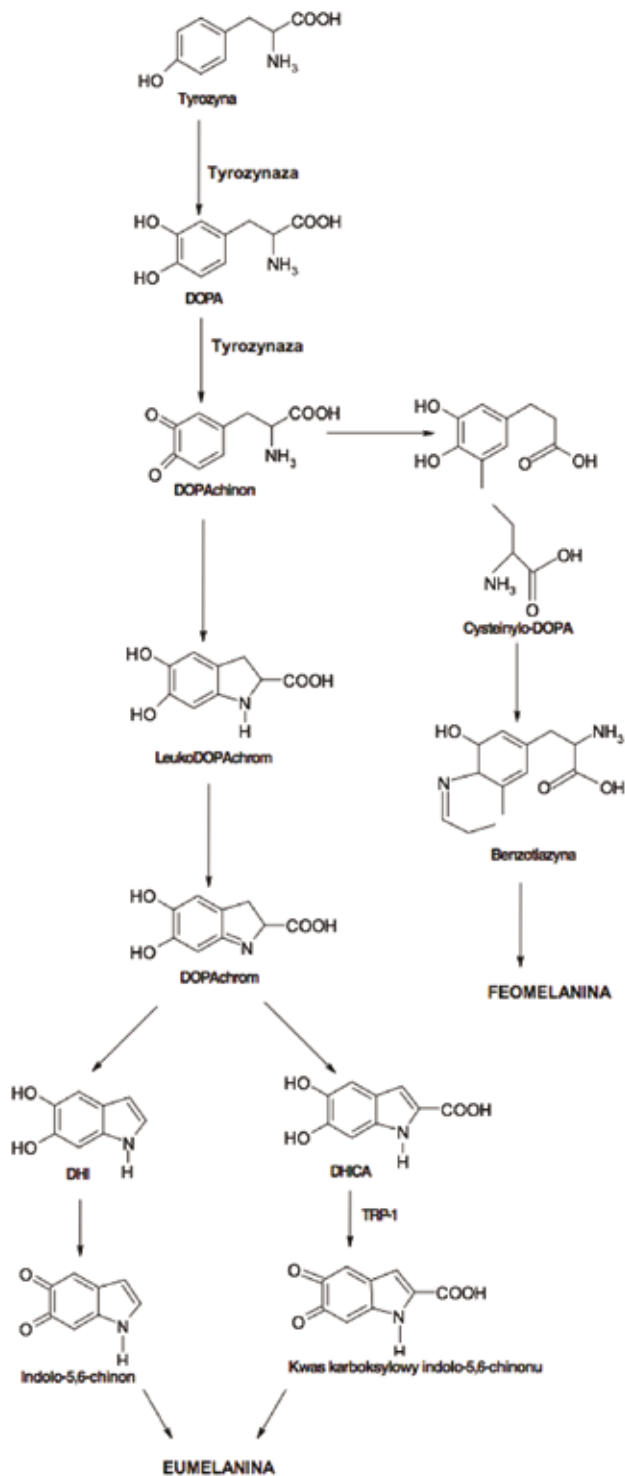
Melanina będąca produktem przemiany aminokwasu L-fenylalaniny do L-tyrozyny ulega przekształceniu do dihydroksyfenylalaniny, w skrócie L-DOPA. Obecność w organizmie aminokwasów zawierających siarkę determinuje zajście procesu polimeryzacji z cysteiną i/lub glutationem, w wyniku czego powstaje feomelanina – czerwono-żółty barwnik. Brak grup tiolowych prowadzi do utleniania L-DOPA do L-DOPA-chinonu, z którego powstaje eumelanina – brązowo-żółty barwnik. Najistotniejszym enzymem w procesie melanogenezy jest tyrozynaza (rys. 1). Etap początkowy, na którym wykazuje swoją aktywność, decyduje o szybkości całego procesu syntezy melaniny. Warunkuje przekształcenie L-tyrozyny do L-DOPA, a następnie jej utlenianie do L-dopachinonu. Aberracje występujące w procesie melanogenezy powodują powstawanie hiperpigmentacji w skórze uprzednio niezmienionej. Dotyczy to liczby aktywnych komórek barwnikowych, jak i ich rozmiarów oraz nieproporcjonalnego gromadzenia się pigmentu w wyniku nieprawidłowości w wytwarzaniu barwnika [2, 3].



Rys. 1 Ogólny schemat melanogenezy

Nieco bliższe przyjrzenie się roli, jaką odgrywa tyrozynaza, stanowi istotę zrozumienia mechanizmu działania substancji aktywnych stosowanych w preparatach leczniczych. Tyrozynaza, zwana również oksydazą tyrozynową, zapoczątkowuje cykl reakcji w procesie melanogenezy. Jest to glikoproteina transportowana do melanosomów, gdzie uczestniczy w biosyntezie melaniny [4].

Tyrozynaza zbudowana jest z trzech obszarów, które odpowiedzialne są za działanie, jakie wykazuje. Część N-końcowa, w której znajdują się dwa atomy miedzi, odpowiedzialna jest za aktywność katalityczną oksydazy DOPA. Umiejscowiona jest wewnątrz melanosomu. W zależności od stopnia utlenienia i obecności cząsteczki tlenu wyróżnić można: oksytotyrozynę, gdzie atomy miedzi na +II stopniu utlenienia przyłączają cząsteczkę tlenu z wytworzeniem mostka nadtlenkowego; met-tyrozynazę, gdzie Cu(II) jest centrum koordynacji z przyłączonymi ligandami zawierającymi grupę hydroksylową; deoksytyrozynazę zawierającą dwa atomy miedzi na +I stopniu utlenienia [5]. Domena C-końcowa koordynuje wewnątrzkomórkowy transport enzymu. Znajduje się tutaj charakterystyczna sekwencja: kwas glutaminowy-X-X-glutamina-prolina-leucyna-leucyna (gdzie X oznacza dowolny aminokwas), która decyduje o aktywności i lokalizacji tyrozynazy, a zlokalizowana jest w cytoplazmie melanocyta. Trzecia domena – transbłonowa zespala N- i C-końcowe części [6].



Rys. 2 Szlak melanogenezy

W procesie melanogenezy uczestniczą również dwa inne enzymy: TRP1 (tyrosinase related protein 1) oraz TRP2 (tyrosinase related protein 2). Są to białka związane z tyrozynazą 1 (oksydaza kwasu 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowego) i tautomeraza DOPACHROMU. Wykazują one strukturalne podobieństwo do tyrozynazy oraz lokalizację – znajdują się w błonie

melanosomów [7]. TRP1 odpowiada za możliwość zwiększenia stosunku eumelaniny do feomelaniny. W wyniku tworzenia kompleksu z tyrozynazą uczestniczy w jej stabilizacji i aktywacji. Przekształcenie zaś DOPACHromu do pochodnych kwasu karboksylowego jest rolą tautomerazy. TRP2 ma zdolność organizowania się w kompleksy z tyrozynazą oraz TRP1. Aktywność enzymatyczna TRP2 związana jest z obecnością jonów Zn^{2+} , a w mniejszym stopniu z Cu^{2+} (rys. 2).

Znajomość podstaw procesu melanogenezy i roli poszczególnych enzymów jest konieczna do zrozumienia mechanizmów działania związków mających za zadanie rozjaśnić, wyrównać koloryt skóry i zapobiec nadmiernej hiperpigmentacji. Przedstawione w pracy związki oddziałują bowiem na:

- opóźnienie transportu melaniny/melanosomów do keratynocytów (np. soja, niacynamid);
- zahamowanie tyrozynazy (np. hydrochinon, arbutyna, kwas kojowy, wyciąg z lukrecji);
- przyspieszenie cyklu naskórkowego (np. alfa-hydroksykwas i retinoidy);
- procesy zapalne (np. leki);
- powiązanie licznych mechanizmów, takich jak odnowę i różnicowanie komórek oraz modulowanie pracy melanocytów (np. retinoidy).

I PREPARATY LECZNICZE/SUBSTANCJE AKTYWNE

I Hydrochinon

Nazwany złotym standardem w dziedzinie rozjaśniania przebarwień skóry. Jest to związek pochodzenia naturalnego, występujący zarówno w stanie wolnym, w organizmach zwierzęcych, roślinnych, a także w bakteriach oraz jako produkt hydrolizy arbutyny. Działa poprzez hamowanie wytwarzania enzymu tyrozynazy [8]. Jego lecznicze właściwości uważane były przez lata za nieocenione i dlatego stosowane we wszelkiego typu terapiach. Stężenie zawartego w kosmetykach hydrochinonu nie może przekraczać 4% ze względu na stwierdzoną toksyczność. Organy regulacyjne zakwestionowały bezpieczeństwo jego stosowania. Badania porównujące efektywność działania z dostępnymi środkami wykazały mniej korzystny jego efekt [9, 10].

I 4-N-butylorczynol

Związek będący alternatywą dla innych, częściej stosowanych, substancji. Badania zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* potwierdzają jego skuteczność w rozjaśnianiu przebarwień skóry. Działa poprzez inhibicję enzymu tyrozynazy, a wyniki badań stwierdzają jego silniejsze działanie w porównaniu z hydrochinonem, arbutyną czy kwasem kojowym. Efekty po zastosowaniu preparatu, w przypadku leczenia plam starczych, wskazują na szybszą reakcję skóry oraz lepsze efekty leczenia po 12 tygodniach stosowania. Skuteczny również w zwalczaniu melasmy czy szeregu innych hiperpigmentacji obejmujących twarz [11].

I Niacynamid

Inaczej witamina B₃. Związek dobrze rozpuszczalny w wodzie i łatwo absorbowany przez skórę. Działanie polega na hamowaniu transportu melanosomów (zawierających barwnik melaniczny) z melanocytów do keratynocytów. Zapobiega to odkładaniu się pigmentu w wyższych warstwach naskórka. Mimo iż nie wpływa bezpośrednio na tyrozynazę, to poprzez zakłócenie sygnalizacji w komórkach naskórka hamuje aktywność procesu melanogenezy. Badania kliniczne wykazały skuteczność stosowania preparatów z niacynamidem w rozjaśnianiu hiperpigmentacji skóry. Niacynamid jest substancją odporną na działanie zasad, kwasów oraz światła. Stężenia w kosmetykach wynoszą od 2% do 5%. Stosowany również w terapii łączonej z N-acetylo-glukozaminą [12, 13, 14].

I N-acetylo-glukozamina

W skrócie NAG – to organiczny, neutralny związek występujący w proteoglikanach i glikozaminoglikanach. Skuteczny w zwalczaniu hiperpigmentacji, dzięki blokowaniu przekształcenia protyrozynazy do tyrozynazy. Brak głównego enzymu powoduje zahamowanie procesu melanogenezy, a w konsekwencji zmniejszenie produkcji melaniny. Związek ten w stężeniu 2% najczęściej stosowany jest w skojarzeniu z niacynamidem. Badania kliniczne potwierdziły efektywność stosowania związku w monoterapii oraz w preparatach łączonych. Zastosowanie produktów leczniczych zawierających N-acetylo-glukozaminę daje możliwość zmniejszenia zmian hiperpigmentacyjnych oraz zwiększenia jędrności skóry [14, 16].

I Kwas kojowy

Jest związkiem naturalnie występującym w grzybach pleśniowych z rodzaju *Aspergillus*, *Penicillium* oraz w bakteriach *Acetobacter*. Zmniejsza hiperpigmentację poprzez bezpośrednie oddziaływanie na enzym tyrozynazę, tworząc związek kompleksowy z cząsteczką miedzi. Wykazuje także działanie przeciwutleniające. Kwas ten szybko przenika w głąb skóry. Może wywoływać efekty uboczne w postaci podrażnień bądź alergii. W trakcie kuracji nie jest zalecana ekspozycja na słońce, gdyż związek ten ulega łatwo rozkładowi. Często stosowany w połączeniu m.in. z hydroksykwasami, arbutyną oraz witaminą C. W preparatach rozjaśniających stosowany jest w dawce od 1% do 4% [17, 18].

I Kwas azelainowy

Naturalnie wytwarzany przez grzyby *Pityrosporum ovale*. Zmniejsza aktywność procesu melanogenezy poprzez kompetencyjne hamowanie tyrozynazy. Wykazuje działanie cytotoksyczne w stosunku do melanocytów, ponieważ hamuje zarówno syntezę DNA, jak i enzymów. Stosowany do leczenia przebarwień pozapalnych, fototoksycznych, fotoalergicznym oraz ostudy. Nie wykazuje natomiast działania rozjaśniającego w przypadku piegów, plam soczewicowatych starczych, znamion czy naturalnie ciemniejszego zabarwienia skóry. Podobnie jak kwas kojowy, wykazuje właściwości

przeciwrodnorodnikowe, ale w odróżnieniu od niego nie wykazuje działania drażniącego, co pozwala na długotrwałe stosowanie. Stężenie w preparatach pielęgnacyjnych nie przewyższa 20% [19, 20]. W badaniach wykazano, że stosowanie kremu z zawartością 20% kwasu azelainowego dwa razy dziennie przez okres dwóch miesięcy jest bardziej efektywne niż stosowanie przez ten sam czas i z taką samą częstotliwością preparatów z 4% hydrochinonem [21].

| Soja

Roślina, której działanie rozjaśniające uwarunkowane jest obecnością małych inhibitorów proteaz serynowych, do których zaliczają się: sojowy inhibitor trypsyny oraz inhibitor proteaz Bowmana-Birka. Wykazują hamowanie transportu melanosomów z melanocytów do komórek naskórka. Obecne w ziarnach soi izoflawony, takie jak: daidzeina, genisteina oraz glicyteina zapewniają działanie fotochronne oraz antyoksydacyjne. Stosowanie preparatów na bazie wyciągów roślinnych jest skuteczne zarówno w terapii przebarwień, jak i zapobieganiu fotouszkodzeniom i wystąpieniu nowotworów skóry. Środek uważany za bezpieczny i dobrze tolerowany przez skórę [15, 22].

| Stokrotka pospolita

Popularna roślina znajdująca do niedawna tylko zastosowanie dekoracyjne. Badania potwierdziły skuteczność jej stosowania jako substancji rozjaśniającej przebarwienia. Wśród preparatów leczniczych obecny jest opatentowany związek pod nazwą Belides™. Działanie depigmentacyjne możliwe jest za sprawą saponin, polisacharydów, a przede wszystkim polifenoli. Związki zawierające więcej niż dwie grupy hydroksylowe mają zdolność enzymatycznego zmniejszania aktywności tyrozynazy. Próby *in vitro* wykazały możliwość działania preparatów ze stokrotką na różnych etapach melanogenezy. Stosowane przez okres dwóch tygodni, w stężeniu od 2% do 5%, umożliwiają redukcję dyschromii nawet do 30%. W publikacjach można odnaleźć informację na temat dwukrotnie silniejszego działania preparatu na bazie stokrotki pospolitej w porównaniu z arbutyną [23].

| Witamina A

Organiczny związek niezbędny do funkcjonowania żywego organizmu, wpływa również na proces melanogenezy. Retinol, będący aktywną formą, stosowany w odpowiedniej ilości i zgodnie z recepturą ulega w skórze przekształceniu do kwasu retinowego. Działa zarówno regenerująco, jak i rozjaśniająco na naskórek. Retinoidy są powszechnie stosowane w leczeniu przebarwień pozapalnych bądź powstałych w wyniku szkodliwego działania UV. Tretinoina oddziałuje na komórki naskórka poprzez przyspieszenie cyklu komórkowego. Powoduje to szybsze odnowienie keratynocytów i szybszą degradację naskórka. Stosowane w niewielkich dawkach: tazaroten w stężeniu 0,1%, adapalen w 0,1% bądź 0,3%. Długotrwała kuracja umożliwia równomierne rozłożenie melaniny oraz wpływa na skórę właściwą i daje efekt w postaci zmniejszenia pigmentacji w głębiej położonych

strukturach. Podczas stosowania wystąpić mogą efekty uboczne w postaci zaczerwienienia, napięcia skóry oraz złuszczenia. Ze względu na rozkład pod wpływem światła, preparaty z witaminą A są najczęściej składnikiem kremów na noc [24, 25].

| Witamina C

Wykazuje działanie depigmentacyjne poprzez kooperację z jonami miedzi. Zmniejsza to aktywność enzymu tyrozynazy, a co za tym idzie – ogranicza ilość wytwarzanej melaniny. Witamina C jest związkiem niestabilnym, dlatego stosowana jest pod postacią soli sodowej monofosforanu kwasu askorbinowego, palmitynianu kwasu askorbinowego bądź glukozylu askorbylu soli magnezowej fosforanu askorbylu. Działanie ultrasonografii o wysokiej częstotliwości w połączeniu ze środkami zawierającymi stabilne formy witaminy C powoduje, że efektywniej wnikają do głębszych warstw skóry. Na powierzchni skóry ulega przekształceniu do kwasu askorbinowego. W tej postaci wykazuje działanie przeciwrodnorodnikowe i specyficznie chroni skórę przed działaniem promieniowania słonecznego. W kosmetykach przeciwstarzeniowych oraz preparatach depigmentacyjnych zawarta jest w stężeniach od 5 do 20% [26, 27].

| Witamina E

Silny lipofilowy antyutleniacz zapewniający ochronę przed promieniowaniem ultrafioletowym. Stosowana doustnie, jak i miejscowo zapewnia ochronę przed szkodliwym oddziaływaniem promieniowania słonecznego. Związek występuje pod postacią czterech cząstek tokoferoli oraz czterech cząstek tokotrienoli. Największe znaczenie w organizmie człowieka odgrywa alfa-tokoferol. W leczeniu hiperpigmentacji sprawdza się dzięki zdolności ingerencji w utlenianie lipidów błon komórek barwnikotwórczych oraz hamowaniu tyrozynazy. Stosowany ogólnodostępnie w stężeniu do 5% nie powoduje alergii i podrażnień. Częsty składnik kompleksów witaminowych: A, C i E [28, 29].

| Aloes

Roślina wykazująca właściwości przeciwzapalne, bakteriobójcze oraz zdolność fotoprotekcji. Wyizolowane z aloesu związki – aloesyna i jej pochodna – 2"-O-feruloiloaloesyna wykazują skuteczne hamowanie tyrozynazy. Biochemiczna zdolność hamowania głównego enzymu procesu melanogenezy polega na dwóch rodzajach inhibicji. 2"-O-feruloiloaloesyna jest niekompetycyjnym inhibitorem tyrozynazy, a aloesyna jest konkurencyjnym inhibitorem. Stosowana jest do wyrobu produktów kosmetycznych, takich jak mlecza, balsamy oraz płyny do kąpieli, a ponadto w preparatach łagodzących skórne poparzenia słoneczne [30, 31]. W pracy badawczej, traktującej o środkach rozjaśniających, wykazano właściwości rozjaśniające składnika aktywnego aloiny, który zawarty jest w ekstrakcie liści Aloe Vera. Badania prowadzone były na izolowanych ogonach melanoforów kijanki. Próba *in vitro* jednoznacznie wykazała, że zarówno wyciąg z aloesu, jak i aloina powodują agregację melaniny, co prowadzi do rozjaśnienia przebarwień [32].

I Wyciąg z lukrecji

Jego głównym składnikiem jest glabrydyna, substancja ekstrahowana z korzenia *Glycyrrhiza glabra linneva*. Badania dowodzą, że ma ona zdolność hamowania tyrozynazy grzybowej, co możliwe jest dzięki obecności flawonoidów obecnych w części lipofilnej rośliny. Wpływa także hamująco na rozprowadzanie barwnika w naskórku. Udowodniono, że stosowanie ekstraktów z lukrecji jest pozbawione cytotoksyczności i daje możliwość efektywnego wpływania na proces melanogenezy. W kosmetykach pielęgnacyjnych i leczniczych stężenie wynosi w granicach od 10% do 40% [15, 33].

I Zielona herbata

Wykazuje przede wszystkim działanie antyoksydacyjne. Obecne polifenole umożliwiają udział w rozjaśnianiu przebarwień skóry. Badania dowodzą, że związki wielowodorotlenowe hamują aktywność tyrozynazy grzybowej. Wpływają na proces transportu melanosomów do keratynocytów. W środkach leczniczych łączona z witaminami A, C oraz E [15, 34].

I Kompozycja kwasu linolowego i kwasu liponowego

Kwas liponowy w sposób naturalny syntetyzowany w organizmie człowieka wykazuje silne działanie antyoksydacyjne oraz przeciwdziałające działaniu promieniowania UV. Kwas linolowy wykazuje podobne działanie hamujące aktywność promieniowania oraz powoduje zmniejszenie dostępności i degradację tyrozynazy. Badania nad kompozycją powyższych składników przeprowadzone zostały zarówno w preparatach *in vitro*, jak i *in vivo*. Kompozycja środków w stężeniu 1% kwasu linolowego i 5% kwasu liponowego wpływa na melanogenezę poprzez hamowanie aktywności tyrozynazy, co przejawia się rozjaśnieniem przebarwień [35].

I Hesperydyna

Flawonoid będący glikozydem hesperetyny. Znajduje się w skórze i błonie owoców cytrusowych oraz w liściach mięty pieprzowej. Wpływa na syntezę melaniny w komórkach melanocytów. Hamuje inhibicję tyrozynazy w ludzkich komórkach pigmentowych oraz w komórkach nowotworowych czerniaka mysiego (melanoma B16). Ponadto przy użyciu amfifilowych sond fluorescencyjnych (ANS) wykazano hydrofobowe zakłócenia czynności tyrozynazy grzybów [36]. Wykazuje dodatkowo właściwości ochronne przeciw szkodliwemu promieniowaniu UVA. Pełni zatem zarówno funkcję rozjaśniającą, jak i chroniącą przeciw oksydacyjnemu uszkodzeniu kolagenu oraz fibroblastów [37].

I Metimazol, 1-metylo-2-merkaptomidazol (MMI)

Jako nietoksyczny inhibitor syntezy melaniny w komórkach pigmentowych, wykazuje działanie depigmentacyjne. Aktywność związku została dowiedziona w badaniach przeprowadzonych na brązowych świnkach morskich. Miejscowa aplikacja 5% preparatu przez okres 6 tygodni raz na dobę spowodowała zmniejszenie melaniny w naskórku. Potwierdzeniem

skuteczności jest również pozytywny efekt terapii u pacjenta z przebarwieniami pozapalnymi. Związek jest dobrze tolerowany i nie wykazuje toksyczności oraz mutagenności [38, 39].

Acerola wykazuje działanie rozjaśniające poprzez hamowanie głównego enzymu szlaku melanogenezy, tyrozynazy. Zawarte w wyciągach roślinnych polifenole wykazują działanie rozjaśniające. Ponadto stwierdzono, że zmniejszają one ilość pigmentu w komórkach melanoma B16. Spowodowane jest to hamowaniem biosyntezy melaniny w melanocytach. Ze względu na wykazywane właściwości doustne, przyjmowanie surowych polifenoli daje możliwość leczenia przebarwień wywołanych działaniem promieniowania UVB. Stosowana coraz częściej i w większych ilościach w środkach mających zwalczać dyschromie skórne [40, 41].

I Mekwinol, 4-hydroksyanizol

Substancja będąca alternatywą dla powszechnie znanego hydrochinonu. Występuje w połączeniu z tretinoiną, kwasem retinowym oraz środkiem nasilającym penetrację, np. witaminą C. Preparat stosowany jest w stężeniu 2%. Mechanizm działania nie jest dokładnie poznany, jednakże wskazuje się na zdolność do konkurencyjnej inhibicji tyrozynazy. Niszczy melanocyty poprzez zdolność do tworzenia chinonów, które oddziałują cytotoksycznie na komórki barwnikowe. Badania kliniczne potwierdzają jego skuteczność w leczeniu posłonecznych plam soczewicowatych. Nieco słabsze efekty widoczne są w terapii przebarwień pozapalnych. W połączeniu z tretinoiną wykazuje lepsze działanie rozjaśniające aniżeli stosowany pojedynczo. Ponadto zestawienie powyższych substancji aktywnych jest dobrze tolerowane przez pacjentów [42, 43].

I N-acetyl-4-cysteaminofenol (NCAP)

Związek fenolowy będący analogiem tyrozyny. Związek stabilniejszy i mniej drażniący w porównaniu z hydrochinonem. Zastosowany w stężeniu 4% wykazuje znaczną poprawę, a nawet całkowity zanik zmian przebarwionej skóry. Zmiany widoczne są już po 2-4 tygodniach regularnego stosowania. Działanie NCAP oparte jest na hamowaniu aktywności tyrozynazy. Dochodzi do zmniejszenia liczby melanocytów oraz wymiany melanosomów z komórkami naskórka [44, 45].

I Kolagen

Otrzymywany ze skór ryb słodkowodnych ma działanie terapeutyczne, co potwierdziły badania przeprowadzone w Klinice Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kolagen jako ważny budulec skóry człowieka stanowi niezwykle istotny czynnik w procesach jej regeneracji. Pod wpływem promieniowania UV dochodzi do zwiększenia ilości pofragmentowanych włókien, ich ścięćcia w wyniku nadmiernej produkcji melanoproteinaz, a tym samym nasilenia procesów syntezy melaniny i osłabienia procesów odpornościowych [46]. Przeprowadzone doświadczenie obejmowało stosowanie preparatu zawierającego kolagen

pozyskany od ryb hodowanych w ściśle określonych warunkach klimatycznych. Leczenie pacjentek z licznymi przebarwieniami przez sześć tygodni dwa razy na dobę spowodowało redukcję części zmian barwnikowych [47].

Resweratrol

Związek z grupy polifenoli, znany ze swych właściwości przeciwnowotworowych, jak i przeciwmiażdżycowych. Zastosowany w preparatach depigmentacyjnych działa także jako środek rozjaśniający. Mechanizm działania polega na hamowaniu ekspresji białek TRP-1 oraz TRP-2 związanych z enzymem tyrozynazą. Ponadto wpływa blokująco na czynnik transkrypcyjny MITF w hormonie alfa-melanotropowym, co chroni przed rozwojem nowotworów skóry. MITF uważany za jeden z głównych onkogenów czerniaka, powoduje zamianę komórek macierzystych w komórki barwnikowe oraz tyrozyny w melaninę. Badania dowodzą, że w komórkach czerniaka dochodzi do jego amplifikacji, potwierdzając tym samym, że hamując jego działanie, możliwa jest ochrona przed zachorowaniem. Resweratrol zawarty jest w produktach naturalnych, głównie w winogronach, jagodach i orzechach [5, 48, 49].

Gastrodia elata

Wykazuje działanie niwelujące wolne rodniki. Pod wpływem długotrwałej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, dochodzi do zwiększenia w organizmie reaktywnych form tlenu. Jest to czynnik patogenny wielu stanów chorobowych. Melanina zaś pełni rolę naturalnej tarczy ochronnej przed działaniem promieni UV. Ekstrakt wyizolowany z kłączy *Gastrodia Elata* jest konkurencyjnym inhibitorem dla tyrozynazy. Badania potwierdziły bezpieczeństwo jego stosowania na myszach. Brak toksyczności oraz zdolność zmniejszania melanogenezy potencjalnie pozwalają na zastosowanie tej substancji w preparatach kosmetycznych, jak i środkach farmakologicznych [50, 51].

Tabela zbiorcza przedstawia wybrane składniki aktywne pochodzenia roślinnego o właściwościach rozjaśniających (tabela 1).

Hydroksykwasy to związki chemiczne coraz bardziej popularne w świadomości pacjentów, a od lat często stosowane wśród profesjonalistów. Nazwa hydroksykwasy odnosi się do:

- alfa-hydroksykwasów – kwas glikolowy, mlekowy, winowy, migdałowy, jabłkowy, cytrynowy oraz azelainowy;
- beta-hydroksykwasów – kwas salicylowy;
- poli-hydroksykwasów – wykorzystywanych przy przebarwieniach glukonolakton.

Tabela 1. *Ekstrakty roślinne stosowane w preparatach rozjaśniających*

SKŁADNIKI PREPARATÓW ROZJAŚNIAJĄCYCH	
Arbutyna	(<i>Arbutin</i>)
Malwa czarna	(<i>Althaea rosea</i>)
Truskawka	(<i>Fragaria ananasa</i>)
Cytryna	(<i>Citrus Limon</i>)
Grejpfrut	(<i>Citrus grandis</i>)
Żurawina błotna	(<i>Oxycoccus quadripetalus</i>)
Mandarynka japońska	(<i>Citrus unshiu</i>)
Ananas	(<i>Ananas comosus L.</i>)
Malpigia granatolistna	(<i>Malpighia punicifolia</i>)
Winogrono	(<i>Vitis vinifera L.</i>)
Mięta pieprzowa	(<i>Mentha piperita</i>)
Trzcina cukrowa	(<i>Saccharum officinarum</i>)
Ogórek	(<i>Cucumis sativus</i>)
Krokosz barwierski	(<i>Carthamus tinctorius</i>)
Brzoza biała	(<i>Betula verrucosa, Betula pubescens</i>)
Krwawnik pospolity	(<i>Achillea millefolium</i>)
Korkowiec amurski	(<i>Phellodendron amurense</i>)
Tamaryndowiec indyjski	(<i>Tamarindus indica</i>)
Jałowiec pospolity	(<i>Juniperus communis</i>)
Tarczycza bajkalska	(<i>Scutellaria baicalensis</i>)
Mydlica lekarska	(<i>Saponaria officinalis</i>)
Janowiec barwierski	(<i>Genista tinctoria</i>)
Kokoryczka wielokwiatowa	(<i>Polygonum multiflorum</i>)
Krwisąg lekarski	(<i>Sanguisorba officinalis</i>)
Glistnik jaskółcze ziele	(<i>Chelidonium majus</i>)
Drzewo balsamowe	(<i>Myroxylon balsamum</i>)
Pietruszka pospolita	(<i>Petroselinum sativum</i>)
Szczaw	(<i>Rumex acetosa, Rumex crispus</i>)
Piwonia drzewiasta	(<i>Paeonia suffruticosa</i>)

Źródło: [52, 53]

Najczęściej wykorzystywane hydroksykwasy w kosmetologii to:

- kwas glikolowy,
- kwas mlekowy,
- kwas pirogronowy,
- kwas migdałowy,
- kwas cytrynowy,
- kwas salicylowy,
- glukonolakton,
- kwas laktobionowy (połączenie glukonolaktonu z galaktozą).

Hydroksykwasy są związkami dobrze przebadanymi i od lat stosowanymi w zabiegach medycyny estetycznej oraz w leczeniu hiperpigmentacji. Poprzez zakwaszenie środowiska hamują tworzenie melaniny, która powstaje w środowisku zasadowym. Ponadto normalizują procesy złuszczenia martwych komórek naskórka, co ułatwia penetrację przedstawionych w powyższym artykule substancji biologicznie czynnych. Działają na zmiany koloru skóry zlokalizowane w naskórku. Stosowane są powszechnie w preparatach kosmetycznych, zarówno do użytku profesjonalnego, jak i terapii domowej, w odpowiednich stężeniach [54, 55].

PODSUMOWANIE

Rynek konsumencki zaopatrywany jest w produkty pielęgnacyjne zawierające różnorodne kombinacje rozjaśniające substancje aktywne. Wachlarz innowacyjnych receptur zwiększa tym samym możliwości redukcji przebarwień metodami farmakologicznymi. W piśmiennictwie naukowym znajdują się informacje potwierdzające skuteczność stosowania preparatów zawierających hydrochinon, arbutynę, niacynamid, kwas azelainowy czy wyciągi z lukrecji jako jeden z elementów terapii przebarwień. Istotnym, a w kontekście często stosowanych ostatnio terapii łączonych, nieodzownym środkiem leczniczym są hydroksykwasy. Zyskały one dużą popularność ze względu na efektywność działania. Badania *in vitro* i *in vivo* prowadzone nad wieloma substancjami biologicznie czynnymi udowadniają coraz częściej skuteczność ich stosowania w leczeniu hiperpigmentacji. Dotychczas uznawane za tzw. „złote środki” w terapii

przebarwień zastępowane są mniej toksycznymi, a często wykazującymi lepsze właściwości rozjaśniające.

Stosowanie preparatów na bazie związków wybielających jest nie tylko alternatywą w leczeniu, a przede wszystkim podstawą codziennej pielęgnacji u osób z przebarwieniami.

LITERATURA

- G. Prota: *Progress in the chemistry of melanins and related metabolites*, Medicinal Research Reviews, 8, 1988, 525-556.
- A. Urbańska: *Zaburzenia barwnikowe hiperpigmentacyjne jako problem kosmetyczny*, Nowa Medycyna, 1, 2003, 16-19.
- R. Galus, Ł. Zandecki, E. Sajjad, J. Józwiak, K. Włodarski: *Czynniki modulujące melanogenezę oraz metody identyfikacji zaburzeń barwnikowych*, Polski Merkuriusz Lekarski, 146, 2008, 188-191.
- R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell: *Biochemia Harpera*, Wyd. PZWL, 1995, 143.
- M. Otręba, J. Rok, E. Buszman, D. Wrześniok: *Regulation of melanogenesis: the role of cAMP and MITF*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 66, 2012, 33-40.
- S.S. Sulaimon, B.E. Kitchell: *The biology of melanocytes*, Veterinary Dermatology, 14, 2003, 57-65.
- J.M. Gillbro, M.J. Olsson: *The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents – existing and new approaches*, International Journal of Cosmetic Science, 33, 2011, 210-221.
- E. Kaczyńska: *Przebarwienia i odbarwienia o właściwej terapii*, Kosmetyk i Kosmetologia, 83, 2009, 10-12.
- E.T. Makino, J.H. Herndon, M.L. Sigler, V. Gotz, J. Garruto, R.C. Mehta: *Clinical efficacy and safety of a multimodality skin brightener composition compared with 4% hydroquinone*, Journal of Drugs in Dermatology, 11 2012, 1478-1482.
- G.C. Mendoza, A.I. Singzon, B.E. Handog: *A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and safety of 3% Rumex occidentalis cream versus 4% hydroquinone cream in the treatment of melasma among Filipinos*, International Journal of Dermatology, 53, 2014, 1412-1416.
- L. Kolbe, T. Mann, W. Gerwat, J. Batzer, S. Ahlheit, C. Scherner, H. Wenck, F. Stäb: *4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 27, 2013, 19-23.
- T. Hakoziaki, L. Minwalla, J. Zhuang, M. Chhoa, A. Matsubara, K. Miyamoto, A. Grotens, G.G. Hillebrand, D.L. Bissett, R.E. Boissy: *The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer*, British Journal of Dermatology, 147, 2002, 20-31.
- E.C. Davis, V.D. Callender: *Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color*, Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 3, 2010, 20-31.
- M. Zasada, R. Dębowska, M. Pasikowska, B. Ostrowska, E. Budzisz: *Efficacy of Tri-active Brightening and Anti-aging Complex in Treatment of Facial Skin Hyperpigmentation*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 4, 2016, 564-573.
- J. Leyden, B. Shergill, J. Downie, W. Wallo: *Naturalne opcje postępowania w przypadku przebarwień*, Dermatologia i Kosmetologia, 4, 2011, 21-25.
- H. Woolery-Lloyd, J.N. Kammer: *Treatment of Hyperpigmentation*, Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 30, 2011, 171-175.
- M. Sikora: *Jakie substancje zwalczają plamy pigmentacyjne?*, Kosmetyka i Kosmetologia, 82, 2010, 25-27.
- R. Sarkar, P. Arora, K.V. Garg: *Cosmeceuticals for Hyperpigmentation. What is Available?*, Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery, 6, 2013, 4-11.
- E. Lamer-Zarawska, C. Chwała, A. Gwardys: *Rosliny w kosmetyce i kosmetologii przeciwstarzeniowej*, Wyd. PZWL, Warszawa 2012, 62-64.
- R.M. Halder, G.M. Richards: *Topical agents used in the management of hyperpigmentation*, Skin Therapy Letter, 9, 2004, 1-3.
- S. Farshi: *Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic and hydroquinone 4% cream in the treatment of melisma*, Journal of Cosmetic Dermatology, 10, 2011, 282-287.
- J. Leyden, W. Wallo: *Mechanizm działania i korzyści kliniczne ze stosowania soi w leczeniu przebarwień*, Dermatologia i Kosmetologia, 2011, 2(22), 26-32.
- S. John, P. Lorenz, R.D. Petersen, M. Helderermann, S. Borchert: *Skin-Lightening Agent with Different Pathways of Action on Melanogenesis*, SÖFW-Journal, 7, 2005, 40-49.
- B. Zegarska: *Pochodne witaminy A w kosmetologii i medycynie estetycznej*, Dermatologia i Kosmetologia Praktyczna dodatek Dermatologia i Urologia, 2013, 9-11.
- H.C. Woolery-Lloyd, J. Keri, S. Doig: *Retinoids and azelaic acid to treat acne and hyperpigmentation in skin of color*, Journal of Drugs Dermatology, 12, 2013, 434-437.
- T. Hakoziaki, H. Takiwaki, K. Miyamoto, Y. Sato, S. Arase: *Ultrasound enhanced skin-lightening effect of vitamin C and niacinamide*, Skin Research and Technology, 12, 2006, 105-113.
- P.S. Telang: *Vitamin C in dermatology*, Indian Journal of Dermatology Online, 4, 2013, 143-146.
- J.J. Thiele, S.N. Hsieh, S. Ekanayake-Mudiyansele: *Vitamin E: critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology*, Dermatologic Surgery, 31, 2005, 805-813.
- R. Sarkar, P. Arora, K.V. Garg: *Cosmeceuticals for Hyperpigmentation, What is Available?*, Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery, 6, 2013, 4-11.
- R. Glinka: *Kosmetyki z Nowej Zelandii*, Polish Journal of Cosmetology, 9, 2006, 270-273.
- T. Bujak, M.M. Zgoda, K.H. Bodek: *Kremy aloesowe wybielające*, Polish Journal of Cosmetology, 14, 2011, 107-114.
- S.A. Ali, J.M. Galgut, R.K. Choudhary: *On the novel action of melanolysis by a leaf extract of Aloe vera and its active ingredient aloin, potent skin depigmenting agents*, Planta Medica, 78, 2012, 767-771.
- A. Adhikari, H.P. Devkota, A. Takano, K. Masuda, T. Nakane, P. Basnet, N. Skalko-Basnet: *Screening of Nepalese crude drugs traditionally used to treat hyperpigmentation: in vitro tyrosinase inhibition*, International Journal of Cosmetic Science, 30, 2008, 353-360.
- J.F. Jr Fowler, H. Woolery-Lloyd, H. Waldorf, R. Saini: *Innovations in natural ingredients and their use in skin care*, Journal of Drugs in Dermatology, vol. 9, 2010, 72-81.
- S. Briganti, N. Cameli, M. Picardo: *Skin-Lightening Formulation: A Comparative In Vivo and In Vitro Study*, Cosmetic Dermatology, 20, 2007, 216-220.
- Y.X. Si, Z.J. Wang, D. Park, H.Y. Chung, S.F. Wang, L. Yan, J.M. Yang, G.Y. Qian, S.J. Yin, Y.D. Park: *Effect of hesperetin on tyrosinase: inhibition kinetics integrated computational simulation study*, International Journal of Biological Macromolecules, 50, 2012, 257-262.
- W. Zhu, J. Gao: *The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for improvement of skin pigmentation disorders*, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 13, 2008, 20-24.
- B. Kasraee: *Depigmentation of brown Guinea pig skin by topical application of methimazole*, Journal of Investigative Dermatology, 118, 2002, 205-207.
- B. Kasraee, F. Handjani, A. Parhizgar, G.R. Omrani, M.R. Fallahi, M. Amini, M. Nikbakht, C. Tran, A. Hügin, O. Sorg, J.H. Saurat: *Topical methimazole as a new treatment for postinflammatory hyperpigmentation: report of the first case*, Dermatology, 211, 2005, 360-362.
- T. Hanamura, H. Aoki: *Toxicological evaluation of polyphenol extract from acerola (Malpighia emarginata DC.) fruit*, Journal of Food Science, 73, 2008, 55-61.
- T. Hanamura: *Skin lightening effect of polyphenol extract of Acerola fruit on UVB induced pigmentation*, Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 72, 2008, 3211-3218.
- E.C. Davis, V.D. Callender: *Postinflammatory Hyperpigmentation A Review of the Epidemiology, Clinical Features, and Treatment Options in Skin of Color*, Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 3, 2010, 20-31.
- A.B. Jr Fleischer, E.H. Schwartzel, S.I. Colby, D.J. Altman: *The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies*, Journal of the American Academy of Dermatology, 42, 2000, 459-467.
- K. Jimbow, Y. Minamitsuji: *Topical therapies form melasma and disorders of hyperpigmentation*, Dermatologic Therapy, 14, 2001, 35-45.
- D. Bandyopadhyay: *Topical treatment of melisma*, Indian Journal of Dermatology, 54, 2009, 303-309.
- D. Żelaszczyk, A. Waszkiewicz, H. Marota: *Kolagen – struktura oraz zastosowanie w kosmetologii i medycynie estetycznej*, Estetologia Medyczna i Kosmetologia, 2, 2012, 14-20.
- G. Broniarczyk-Dyła, M. Prusirska-Bratoś, E. Fornalczyk-Wachowska, I. Urysiak: *Działanie na skórę ludzką kolagenu otrzymywanego ze skór ryb słodkowodnych*, Dermatologia Estetyczna, 5, 2006, 285-291.
- T.H. Lee, J.O. Seo, B. So-Hyeon, S.Y. Kim: *Inhibitory Effects of Resveratrol on Melanin Synthesis in Ultraviolet B-Induced Pigmentation in Guinea Pig Skin*, Biomolecule and Therapeutics, 22, 2014, 35-40.
- M. Olbryt: *Rola mikrośrodowiska nowotworowego w powstaniu i progresji czerniaka skóry*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 67, 2013, 413-432.
- Q. Huang, J. Shi, B. Gao, H.Y. Zhang, J. Fan, X.J. Li, J.Z. Fan, Y.H. Han, J.K. Zhang, L. Yang, Z.J. Luo, J. Liu: *An ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporosis agents via reducing reactive oxygen species*, Bone, 73, 2015, 132-144.
- W.C. Chen, T.S. Tseng, N.W. Hsiao, Y.L. Lin, Z.H. Wen, C.C. Tsai, Y.C. Lee, H.H. Lin, K.C. Tsai: *Discovery of Highly Potent Tyrosinase Inhibitor, T1, with Significant Anti-Melanogenesis Ability by zebrafish in vivo Assay and Computational Molecular Modeling*, 23, 2015, 7995.
- R. Czerpak, A. Jabłońska-Trypuć: *Roslinne surowce kosmetyczne*, Wyd. MedPharm Polska, Wrocław 2008.
- M.C. Martini: *Kosmetologia i farmakologia*, Wyd. PZWL, Warszawa 2008.
- M. Molski: *Chemia pielęgnacji*, Wyd. PWN, Warszawa 2009, 143-144.
- V. Tomaszewicz, J. Artkop: *Kwasy – broń w rękach kosmetyka*, Polish Journal of Cosmetology, 1, 2010, 26-31.