Клиническая дерматология и венерология
2023, Т. 22, № 5, с. 632-641
https://doi.org/10.17116/klinderma202322051632

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2023, Vol. 22, No. 5, pp. 632-641
https://doi.org/10.17116/klinderma202322051632

Топические средства для коррекции гиперпигментации кожи

© А.В. ТАГАНОВ[1], О.Б. ТАМРАЗОВА[1], Ю.А. СОКОЛОВСКАЯ[2], Д.В. КОЗЛОВА[3]

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[2]ООО «Байерсдорф», Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Гиперпигментация — крайне распространенная группа состояний, сопровождающихся выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов, что диктует необходимость разработки и поиска эффективных и безопасных средств для борьбы с ней. Сегодня рынок депигментирующей косметики чрезвычайно разнообразен, а его мировой финансовый оборот продолжает расти, что подтверждает актуальность отбеливающих средств. В статье представлены классификация и обзор современных средств для лечения гиперпигментации. В зависимости от механизма действия применяемые препараты разделены на разные классы. Благодаря проводимым исследованиям удалось установить, что наиболее эффективной группой средств являются ингибиторы тирозиназы — ключевого фермента в процессе синтеза меланина. Долгое время для синтеза и изучения ингибиторов тирозиназы на производствах применяли тирозиназу, выделяемую грибами, в связи с ее коммерческой доступностью, поэтому многие выпущенные отбеливающие средства не являются клинически эффективными в борьбе с гиперпигментацией у людей. Установлено, что наиболее высокоспецифичным действием в отношении тирозиназы человека является изобутиламидо-тиазолил-резорцинол. Молекула обладает большей эффективностью и высоким профилем безопасности по сравнению с другими представителями группы, такими как арбутин и гидрохинон — некогда «золотой стандарт» лечения гиперпигментации кожи.

Ключевые слова: *гиперпигментация, мелазма, лентиго, поствоспалительная гиперпигментация, постакне, ингибиторы тирозиназы, арбутин, гидрохинон, койевая кислота, азелаиновая кислота.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Таганов А.В. — https://orcid.org/0000-0001-5056-374X
Тамразова О.Б. — https://orcid.org/0000-0003-3261-6718
Соколовская Ю.А. — https://orcid.org/0000-0003-3403-0841
Козлова Д.В. — https://orcid.org/0000-0002-6942-2880
Автор, ответственный за переписку: Соколовская Ю.А. — e-mail: julia.sokolovskaya@beiersdorf.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Таганов А.В., Тамразова О.Б., Соколовская Ю.А., Козлова Д.В. Топические средства для коррекции гиперпигментации кожи. *Клиническая дерматология и венерология.* 2023;22(5):632–641. https://doi.org/10.17116/klinderma202322051632

Topical preparations for skin hyperpigmentation

© A.V. TAGANOV[1], O.B. TAMRAZOVA[1], YU.A. SOKOLOVSKAYA[2], D.V. KOZLOVA[3]

[1]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2]Beiersdorf LLC, Moscow, Russia;
[3]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hyperpigmentation is a very common group of conditions with a pronounced negative impact on patients' quality of life, that requires the necessity of development and search of effective and safe means to control it. Today, the market of depigmentary cosmetics is extremely various, and its global financial turnover continues to grow, that confirms the relevance of whitening products. The article presents the classification and review of modern preparations for hyperpigmentation treatment. The used drugs are divided into different classes depending on the mechanism of action. Conducted studies have shown that inhibitors of tyrosinase, a key enzyme in melanin synthesis, are the most effective group. Till recently, tyrosinase produced by mushrooms due to its commercial availability has been used for the synthesis and study of tyrosinase inhibitors in factories, so many of the released whitening agents are not clinically effective for control of hyperpigmentation in humans. It has been established that isobutylamido-thiazolyl-resorcinol has the most specific action for human's tyrosinase. The molecule has a higher efficacy and better safety profile than other substances of the group, such as arbutin and hydroquinone, which were once the golden standard for skin hyperpigmentation treatment.

Keywords: *hyperpigmentation, melasma, lentigo, postinflammatory hyperpigmentation, postacne, tyrosinase inhibitors, arbutin, hydroquinone, kojic acid, nonanedioic acid.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Taganov A.V. — https://orcid.org/0000-0001-5056-374X
Tamrazova O.B. — https://orcid.org/0000-0003-3261-6718
Sokolovskaya Yu.A. — https://orcid.org/0000-0003-3403-0841
Kozlova D.V. — https://orcid.org/0000-0002-6942-2880
Corresponding author: Sokolovskaya Yu.A. — email: julia.sokolovskaya@beiersdorf.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Taganov AV, Tamrazova OB, Sokolovskaya YuA, Kozlova DV. Topical preparations for skin hyperpigmentation. Sokolovskaya YuA, Kozlova DV. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2023;22(5):632–641. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma202322051632

Введение

Гиперпигментация — состояние, характеризующееся избыточным отложением пигмента в коже и приводящее к различному по интенсивности изменению цвета кожных покровов. Гиперпигментация может быть результатом воздействия различных эндогенных или экзогенных факторов на кожу, таких как гормональные изменения, воспаление, травма, хронические дерматозы (экзема/акне/псориаз), прием препаратов, воздействие ультрафиолета и т.д. [1]. Причиной пигментации кожи является гиперпродукция или накопление меланина в различных слоях кожи. В целом термин «гиперпигментация» собирательный, и под ним скрывается целый спектр состояний, сопровождающихся изменением цвета кожи. Такими заболеваниями и состояниями могут быть мелазма, поствоспалительная гиперпигментация, эфелиды, солнечное лентиго, постакне, стойкая дисхромическая эритема, механические и термические травмы [1, 2]. Известно, что появлению гиперпигментации подвержены лица с III—IV фототипом кожи по Фитцпатрику, при этом женщины страдают чаще мужчин. Например, до 35% женщин в возрасте 20—40 лет по всему миру имеют те или иные проявления гиперпигментации, а возникновению хлоазмы подвержены до 50% беременных женщин [3—5]. Наличие гиперпигментации оказывает выраженное психосоциальное влияние, а также существенно снижает качество жизни пациентов, приводит к развитию депрессии и социальной дезадаптации, так как в большинстве случаев пигментные пятна локализованы в области открытых участков тела [6]. По данным Y. Zhu и соавт. [6], наиболее часто пациенты с гиперпигментацией отмечали неудовлетворенность состоянием кожи, что вызывало у них смущение, разочарование в собственной внешности, и это приводило к снижению желания взаимодействовать с другими людьми. Установлено, что даже незначительные проявления гиперпигментации могут вызвать эмоциональный стресс, степень тяжести которого коррелирует с величиной негативного влияния на качество жизни. Это диктует необходимость поиска эффективных и безопасных средств для борьбы с гиперпигментацией [7].

Отбеливание кожи имеет многовековую историю, и тенденция борьбы с проявлениями гиперпигментации и фотостарением кожи все еще сохраняется. Так, сегодня на рынке косметических депигментирующих средств уже представлено большое количество наименований. По данным отчета ResearchesAndMarkets.com, мировой финансовый оборот на рынке депигментирующих средств за 2022 г. составил $8,8 млрд. По прогнозам, к 2026 г. он достигнет $11,6 млрд, а к 2030 г. — $15,7 млрд [8]. С учетом большого разнообразия субстанций, обладающих депигментирующим эффектом, их можно разделить на несколько групп в зависимости от механизма действия **(табл. 1)**.

Большой интерес вызывают ингибиторы тирозиназы, потому что они показали большую эффективность в лечении гиперпигментации по сравнению с другими группами. Одной из многообещающих молекул является изобутиламидо-тиазолил-резорцинол, или *Тиамидол* (*Thiamidol*, Beiersdorf AG, Гамбург, Германия) ввиду наиболее высокой ингибирующей активности в отношении тирозиназы, фермента, ответственного за синтез меланина [10]. *Тиамидол* является компонентом лечебной косметики для профилактики и лечения гиперпигментации любого генеза. Эффективность и высокий профиль безопасности средства подтверждает большая доказательная база.

Субстанции, угнетающие синтез меланосомы

Синтез меланина происходит непосредственно в меланосомах — специализированных мембранных органеллах. Правильное созревание меланосом зависит от состояния органелл и транспортных белков, связанных с меланогенезом. Известно, что влияние на биосинтез меланосом могут оказывать соединения на основе природных сахаров [11]. Более того, на процесс пигментации кожи данные субстанции могут воздействовать двумя способами. За счет создания высокого осмотического градиента они угнетают биосинтез внутриклеточных лизосомальных и эндоцитарных компартментов клетки. Таким образом, созданный осмотический стресс останавливает образование меланосом [12]. Вторым свойством соединений на основе природных сахаров является способность ингибировать синтез тирозиназы за счет угнетения ферментов, участвующих в гликозилировании и декарбоксилировании и локализующихся в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме соответственно. В отсутствие данных ферментов тирозиназа подвергается протеолитической деградации, что в дальнейшем приводит к остановке процесса пигментации кожи [11].

Таблица 1. **Группы субстанций, применяемых в составе топических средств для лечения гиперпигментации**
Table 1. **Groups of substances used in topical treatment of hyperpigmentation**



Примечание. Адаптировано по T. Searle и соавт. [9].
*Молекула (субстанция) имеет несколько механизмов действия в отношении меланогенеза.

Арбутин (производное гидрохинона и D-глюкозы) и дезоксиарбутин (гликозидное производное арбутина) содержат в своем составе группы соединений на основе природных сахаров и могут оказывать угнетающее влияние на синтез меланосом. По результатам сравнительного исследования R.E. Boissy и соавт. [13], проведенного в экспериментальных условиях с использованием пигментированных безволосых морских свинок, дезоксиарбутин оказался наиболее эффективным и быстродействующим отбеливающим средством по сравнению с гидрохиноном, арбутином и койевой кислотой. В другом двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании с участием 59 женщин удалось установить, что сыворотки на основе дезоксиарбутина 2% и гидрохинона 4% обладают сопоставимым депигментирующим свойством [14]. Арбутин широко распространен и часто назначается дерматологами по всему миру для лечения гиперпигментации кожи. С учетом того, что субстанция является производным гидрохинона, нет единого мнения, распадается ли данная молекула в составе наружных средств или на коже с его высвобождением [15]. C. Avonto и соавт. [16], изучавшие ферментативную и химическую стабильность α-арбутина и β-арбутина, установили их взаимосвязь с уровнем кислотности и составом косметических средств, а также отметили их нестабильность. По результатам последующих экспериментальных исследований арбутина и дезоксиарбутина был получен распад молекул с высвобождением гидрохинона при воздействии ультрафиолета или кожной микрофлоры (*Staphylococcus epidermidis et aureus*) [17, 18]. N.F. Chang и соавт. [19] наблюдали цитотоксическое действие абутина и дезоксиарбутина в отношении клеточных линий фибробластов и меланоцитов. Y.C. Boo и соавт. [15] установили, что степень цитотоксичности зависит от концентрации вещества, типа клеток, подвергающихся воздействию, и времени его экспозиции. Проведенные исследования *in vivo* и *in vitro* с применением клеточных линий показали, что безопасная концентрация арбутина, позволяющая остановить меланогенез и не приводящая к развитию серьезных нежелательных явлений, не должна превышать 1 мМ [20—23].

Средства, замедляющие транспортировку меланосом

В норме пигментация кожи — это результат синтеза меланина в меланосомах, их транспортировки и принятия кератиноцитами. Известно много о процессе синтеза меланина, однако его транспортировка изучена не в полной мере. Существует несколько теорий: проникновение меланосом в межклеточное пространство и последующий эндоцитоз, осуществляемый кератиноцитами; цитофагоцитоз меланоцитарных дендритов кератиноцитами; прямая инокуляция меланосом в кератиноциты; перенос меланосом через коммуникационный канал между меланоцитом и кератиноцитом. Данные процессы могут быть взаимодополняющими или протекать последовательно [24].

Среди субстанций, способных тормозить транспортировку меланосом, выделяют ниацинамид, хитозан, ретиноиды и экстракты сои [25—28]. Согласно результатам исследования A. Greatyns и соавт. [24], выполненного с применением культуры клеток меланоцитов, кератиноцитов и проведением конфокальной микроскопии, ниацинамид останавливал перенос меланосом уже на 6-й день. Исследуемые меланоциты становились очень контрастными, в то время как количество меланина в кератиноцитах заметно снижалось.

Ингибиторы активируемого протеазой рецептора 2

Когда меланосома достигает области межклеточного соединения меланоцита и кератиноцита, она переносит меланин в кератиноцит за счет работы активируемого протеазой рецептора 2 (PAR2). PAR2 на мембранах кератиноцитов активирует фагоцитоз и облегчает перенос пигмента в клетку [29]. По данным M. Sieberg и соавт. (2000), угнетение PAR2 при воздействии ультрафиолета B не сопровождалось появлением пигмента на коже в эксперименте [30, 31]. Среди средств, блокирующих PAR2, выделяют экстракт соевого молока, соевые ингибиторы трипсина, соевые ингибиторы сериновых протеаз (RWJ-50353) [32], ингибитор протеазы Боумана—Бирка [33—35].

Антиоксиданты

Синтез меланина в меланоцитах происходит за счет реакций окисления, образования супероксидных анионов и перекиси водорода, которые поддерживают пигментную клетку в состоянии окислительного стресса. Для того чтобы окислительные молекулы не оказывали повреждающего действия на клеточные структуры, меланоцит поддерживает их уровень с помощью сложной антиоксидантной системы, паракринных факторов и генных регуляторных сетей [36].

Соединения, обладающие окислительно-восстановительными свойствами, могут быть эффективны в борьбе с гиперпигментацией за счет способности блокировать окислительную полимеризацию предшественников меланина или ферментов, участвующих в синтезе меланина. Тирозиназа — ключевой фермент, участвующий в синтезе меланина, содержащий ионы меди в активном центе. Например, аскорбиновая кислота может связывать ионы меди и тем самым блокировать работу тирозиназы [37].

При воздействии ультрафиолета в коже происходит накопление активных форм кислорода, возникает оксидативный стресс и, как следствие, запускается защитный меланогенез. Например, аскорбиновая кислота активно блокирует образование радикалов в коже и окислительную полимеризацию предшественников меланина и таким образом останавливает его синтез [38, 39].

В целом депигментирующие субстанции с антиоксидантными свойствами можно разделить на ферментативные и неферментативные. Так, среди ферментов выделяют супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатион-S-трансферазу, глутатионредуктазу, тиоредоксин. Неферментативные антиоксиданты включают витамины A, E, C, глутатион, убихинон, койевую кислоту, феруловую кислоту, элагиковую кислоту, кинетин, флавоноиды, каротиноиды, цинк, селен [39, 40]. Известно, что азелаиновая кислота также обладает антиоксидантными свойствами. Так, по данным A. Breathnach и соавт. [41], азелаиновая кислота способна обратимо угнетать активность ферментов дыхательной цепи — НАДН-дегидрогеназу, сукцинатдегидрогеназу и цитохром-С-оксидоредуктазу, а также цитохром-Р450-редуктазу и 5α-редуктазу, что приводит к снижению образования активных форм кислорода в клетках и, соответственно, к снижению выработки меланина. Применение азелаиновой кислоты широко распространено среди пациентов с акне и розацеа, потому что данные состояния часто сопровождаются развитием поствоспалительной гиперпигментации [42, 43]. Однако, по результатам исследования T. Williamson и соавт. [44], 25,9% пациентов, наносивших крем с содержанием азелаиновой кислоты, отмечали развитие сухости кожи и появление жжения, что может быть значимым ограничивающим фактором ее применения.

Средства, окисляющие и разрушающие меланин

Синтезированный меланин — довольно прочное полимерное химическое соединение, содержащее ковалентно связанные индолы. В связи с этим

многие депигментирующие субстанции направлены на угнетение процесса биосинтеза меланина. Установлено, что структура зрелого меланина аналогична структуре лигнина и содержит индольные и фенольные полимеры. Поэтому поиск депигментирующих средств был направлен на изучение возможности применения лигнинпероксидазы в качестве субстанции для лечения гиперпигментации [45]. Лигнин-пероксидаза — это очищенный фермент, выделенный из гриба *Phanerochaete chrysosporium*, который при активации перекисью водорода (H_2O_2) способен расщепить индолсодержащие и фенолсодержащие полимеры. Механизм действия лигнинпероксидазы в отношении меланина имеет пять фаз. Первая фаза включает окисление лигинпероксидазы (активного компонента наружного средства) с помощью перекиси водорода (активатора фермента, который запускает его работу при нанесении на кожу). Во вторую фазу лигнинпероксидаза восстанавливается молекулой вератрилового спирта, в результате чего образуется положительный радикал вератилового спирта (Vao+). Затем радикал вератилового спирта опосредует окисление меланина, а в четвертую и пятую фазы при изменении pH кожи лигнинпероксидаза инактивируется и превращается в простой гликопротеин, который гидролизуется до аминокислот естественными протеазами и гликозидазами нашей кожи [46].

Проведены исследования по оценке эффективности и безопасности комбинации лигнинпероксидазы и перекиси водорода в составе топических средств для лечения гиперпигментации. По данным S.-M. Zhong и соавт. [47], применение комбинации лигнинпероксидазы и перекиси водорода создавало временную химическую реакцию, катализируемую данным ферментом на коже лица у женщин с мелазмой, что приводило к быстрому разрешению гиперпигментации. И первые клинические результаты были зарегистрированы исследователями уже на 7-й день применения крема с помощью фотометрического исследования. Сегодня лишь небольшое число субстанций на основе лигнинпероксидазы коммерциализировано, и в связи с их малой распространенностью данные о безопасности продукта ограниченны [46].

Средства, стимулирующие обновление эпидермиса

Ряд средств, применяемых для лечения гиперпигментации, оказывают осветляющий эффект за счет стимуляции обновления эпидермиса (ускорения полной смены кератиноцитов в эпидермисе). Альфа-гидроксикислоты, свободные жирные кислоты, ретиноевая кислота, аскорбиновая кислота, койевая кислота, ускоряя смену и, соответственно, удаление с поверхности кожи пигментированных корнеоцитов, опосредуют осветление кожи [48, 49]. Субстанцией со схожим механизмом действия является ликвиритин — флавоноидный гликозид, синтезируемый из солодки. По результатам исследований M. Amer и M. Metwalli [50], ликвиритин показал эффективность в лечении идиопатической мелазмы у 20 женщин, однако у 20% участников исследования отмечено развитие нежелательных явлений, связанных с применением средства (таких как жжение, эритема). Препараты с содержанием агентов, способствующих обновлению эпидермиса, считаются эффективными в борьбе с гиперпигментацией, однако, по данным W. Smith [51], они лишь снижают степень контрастности пигментных пятен и окружающей здоровой кожи, но не способствуют уменьшению их количества.

Средства, способные контролировать экспрессию тирозиназы

Транскрипция генов, экспрессирующих тирозиназа-связанный белок 1/2 (TRP1/2), находится под контролем транскрипционного фактора микрофтальмии (MITF) [52—54]. К субстанциям, способным угнетать активность и экспрессию MITF и, следовательно, экспрессию тирозиназы, относятся сигнальные пути: внеклеточная MAP-киназа (ERK), серин-треонинкиназа (AKT), протеинкиназа B (PKB). Ретиноид третиноин, все разновидности ретиноевой кислоты/ATRA воздействуют на ретиноид-активируемые транскрипционные факторы и оказывают влияние на рост меланоцитов и выработку меланина. ATRA оказывает бимодальное действие на меланоциты: несмотря на то что данная молекула способствует дифференцировке предшественников меланоцитов, она вызывает апоптоз зрелых пигментных клеток путем активации каспазы-3 и угнетения bcl-2 (белок — регулятор апоптоза) [55]. ATRA не способна угнетать меланогенез, более того, у лиц с I—II фототипом молекула, напротив, даже усиливает выработку меланина [56]. Однако она эффективна против неравномерной пигментации кожи, возникающей в результате фотостарения или воспаления [57, 58].

Ретиноиды являются эффективной и хорошо изученной группой препаратов в борьбе с гиперпигментацией, особенно ассоциированной с фотостарением кожи, однако их использование сопряжено с частым развитием таких побочных явлений, как ретиноевый дерматит, сухость кожи и шелушение, жжение [59].

Ингибиторы тирозиназы

Тирозиназа — это медьсодержащий фермент из группы оксидаз, ответственный за синтез меланина у млекопитающих. Данный фермент локализо-

ван в меланосомах внутри пигментных клеток и катализирует выработку меланина и других пигментов из аминокислоты тирозина. Известно, что высокая активность тирозиназы играет критически важную роль в патогенезе нарушений пигментации кожи. С учетом значительной распространенности этих заболеваний чрезвычайно важно назначить пациенту эффективное и безопасное средство, способное контролировать активность тирозиназы. В настоящее время на рынке косметических дерматологических средств представлено множество субстанций, оказывающих ингибирующее влияние на данный фермент, однако не каждое из них является достаточно эффективным или соответствует требованиям безопасности.

Группу средств «ингибиторы тирозиназы» можно разделить на четыре подгруппы в зависимости от их механизма действия. Конкурентные ингибиторы тирозиназы представляют собой субстрат для фермента, конкурирующий с тирозином за связывание с активным центром тирозиназы. Неконкурентные ингибиторы связываются с тирозиназой вне активного центра, меняют ее конформацию, после чего тирозиназа теряет способность связываться с тирозином. Бесконкурентные ингибиторы связываются не со свободной молекулой фермента, а с комплексом тирозиназа+тирозин и за счет этого замедляют скорость химической реакции между ними. Ингибиторы смешанного действия обладают способностью связываться с ферментом вне зависимости от того, связан он с субстратом или нет [60, 61].

Фенольные соединения являются конкурентными ингибиторами тирозиназы. В зависимости от особенностей структуры они могут обладать дополнительными механизмами влияния на процесс меланогенеза. Так, конъюгированный с сахарами дезоксиарбутин способен угнетать биосинтез меланосом. Основными представителями фенольной группы ингибиторов тирозиназы являются гидрохинон, арбутин и дезоксиарбутин. В данную группу средств также входят N-ацетил-4-S-цистиаминилфенол, 4-фенилэтилрезорцинол, 4-N-бутилрезорцинол, диметокситолилпропилрезорцинол, 4-гексилрезорцинол [62]. Другие конкурентные ингибиторы тирозиназы представлены азелаиновой, койевой, транексамовой кислотами, мехинолом, экстрактами солодки, рододендролом, изобутиламидо-тиазолил-резорцинолом (*Тиамидол, Thiamidol*) и ликохалконом А. Ликохалкон А — вещество, выделяемое из экстракта солодки. Как антиоксидант данный агент разрушает супероксидный анион и угнетающе воздействует на циклооксигеназу [63]. Однако известно, что ликохалкон А способен конкурентно ингибировать работу тирозиназы, так как его молекулярная конфигурация очень стабильна и схожа со строением тирозина [64].

Группа неконкурентных ингибиторов тирозиназы включает алоезин, гликолевую, линолевую кислоты, N-ацетилглюкозамин. Среди ингибиторов смешанного действия выделяют ресвератрол и оксиресвератрол [9].

Гидрохинон в течение нескольких десятилетий применяется в качестве депигментирующего средства, и проведено большое количество исследований по оценке эффективности и безопасности гидрохинона. В связи с накоплением данных о цитотоксичности молекулы ее применение запрещено на территории США и Европы, однако на рынке косметических средств все еще сохраняется высокий спрос на гидрохинон. Примечательно, что многие безрецептурные и незарегистрированные наружные средства не проходят необходимый фармакологический контроль и могут содержать чрезмерно высокие концентрации гидрохинона. В связи с этим растет частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с его применением. Известно, что применение гидрохинона может привести к формированию охроноза в связи с цитотоксичностью субстанции, а также к более серьезным последствиям для здоровья человека — пигментации и необратимому повреждению роговицы [65].

До настоящего времени в исследованиях по оценке эффективности депигментирующих средств широко используемой моделью являлась коммерчески более доступная тирозиназа, синтезируемая из гриба *Agaricusbisporus* (mTyr), которую применяли для разработки и тестирования субстанций *in vitro* [66, 67]. Поэтому на фармацевтическом рынке существует большое количество ингибиторов тирозиназы, более активных против mTyr (тирозиназы грибов), чем против hTyr (тирозиназы человека), что объясняет их клиническую неэффективность [68]. Именно этим продиктована необходимость поиска средств, активных в отношении hTyr. По данным T. Mann и соавт. [69], идентифицировано большое количество ингибиторов тирозиназы, однако многие из них не являются клинически эффективными, поскольку они были исследованы на тирозиназе грибов. Более 50 000 ингредиентов для отбеливания кожи и их сочетаний изучено с использованием активной рекомбинантной тирозиназы человека. В качестве сравнительной характеристики выбран показатель IC_{50}, показывающий концентрацию вещества, при которой ингибируется 50% тирозиназы. Так, гидрохинон, его производное арбутин и койевая кислота имеют сравнительно слабую эффективность по ингибированию тирозиназы при IC_{50} >500 ммоль/л. По результатам исследования наиболее эффективным ингибитором тирозиназы человека является производное резорцинилтиазола изобутиламидо-тиазолил-резорцин (*Тиамидол*, *Thiamidol*), концентрация IC_{50} которого составила 1,1 ммоль/л, при этом тиамидол малоэффекти-

Таблица 2. **Сравнение ингибирующей концентрации средств для лечения гиперпигментации**

Table 2. **Comparison of inhibiting concentration of preparations for hyperpigmentation treatment**

Ингибитор	IC_{50} hTyr (тирозиназа человека), ммоль/л	IC_{50} mTyr (тирозиназа грибов), ммоль/л
Тиамидол*	1,1	108
4-Butylresorcinol	21	0,6
4-Hexylresorcinol	94	1,2
4-Phenylethylresorcinol	131	0,3
Койевая кислота	500	6
Гидрохинон	4000	1,1

Примечание. Адаптировано по T. Mann и соавт., 2018 [69]. * — Тиамидол — isobutylamido-thiazolyl-resorcinol (Beiersdorf AG).

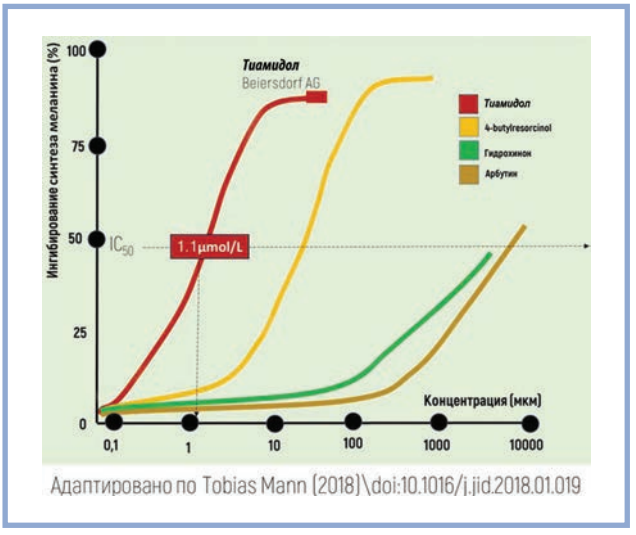


Рис. 1. **Концентрация IC_{50} наиболее распространенных средств, применяемых для лечения гиперпигментации.**

Fig. 1. **IC_{50} concentration of the most common agents used for hyperpigmentation treatment**

вен против тирозиназы грибов (IC_{50}=108 ммоль/л). Известно также, что тиамидол способен обратимо ингибировать синтез меланина, тогда как воздействие гидрохинона является необратимым [69] **(табл. 2, рис. 1)**.

Тиамидол — это новейшее безрецептурное осветляющее кожу соединение, действующее за счет ингибирования тирозиназы и использующее ту же мишень, что и гидрохинон [9] **(рис. 2)**.

Ранее открытые гидрохинон и койевая кислота из-за неоднозначных данных о безопасности одобрены не во всех странах, поэтому *Тиамидол* может стать возможным решением для лечения солнечной пигментации [70]. Так, P.B. Lima и соавт. [71] при сравнении эффективности и безопасности *Тиамидола* 0,2% и гидрохинона 4% отметили, что в течение 90 дней применения нежелательные явления были зарегистрированы только среди участников исследования, наносивших гидрохинон.

Ранее было проведено исследование, в котором когорта из 50 женщин с меланодермией лица была рандомизирована для лечения 0,2% *Тиамидолом* 2 раза в день или 4% гидрохиноном 1 раз в день в течение 3 мес. В обеих группах достигли значительного снижения показателей модифицированного индекса тяжести меланодермии (mMASI): 43% в группе *Тиамидола* и 33% в группе гидрохинона. О серьезных побочных эффектах не сообщалось. Кроме того, опубликовано исследование, в котором в течение 24 нед 23 женщины ежедневно наносили средство с *Тиамидолом*, а 25 женщин (контрольная группа) применяли гель-плацебо. Эффективность оценивалась посредством сравнения фотографий и подсчета MASI до и во время лечения. В группе *Тиамидола* наблюдалось выраженное улучшение в течение всего времени наблюдения [72]. По результатам клинических исследований, уменьшение появления пигментных пятен у пациентов с мелазмой зарегистрировано уже на 4-й неделе использования *Тиамидола*, а через 12 нед некоторые очаги пигментации были неотличимы от здоровой кожи [69, 73]. В рандомизированном слепом исследовании, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности *Тиамидола* для профилактики гиперпигментации, вызванной ультрафиолетом, 30 добровольцев были случайным образом разделены на две группы (группу получающих средства с *Тиамидолом* и контрольную группу). Оценку эффективности и безопасности средств провели через 3 нед с помощью колориметрии, визуальной аналоговой шкалы (VAS) и сбора данных о нежелательных явлениях. У участников, наносивших средства с *Тиамидолом* в течение 3 нед, зарегистрировано восстановление нормального цвета кожи после воздействия ультрафиолета. Примечательно, что ни у кого из участников не зарегистрировано нежелательных явлений. Исследователи отметили, что *Тиамидол* является эффективным средством для профилактики возникновения гиперпигментации кожи, связанной с воздействием УФ-излучения, и может служить многообещающим средством для предотвращения других видов гиперпигментации [74].

Таким образом, клинические исследования и опыт применения топических препаратов с *Тиамидолом* доказывают его эффективность, безопасность и значительный терапевтический потенциал

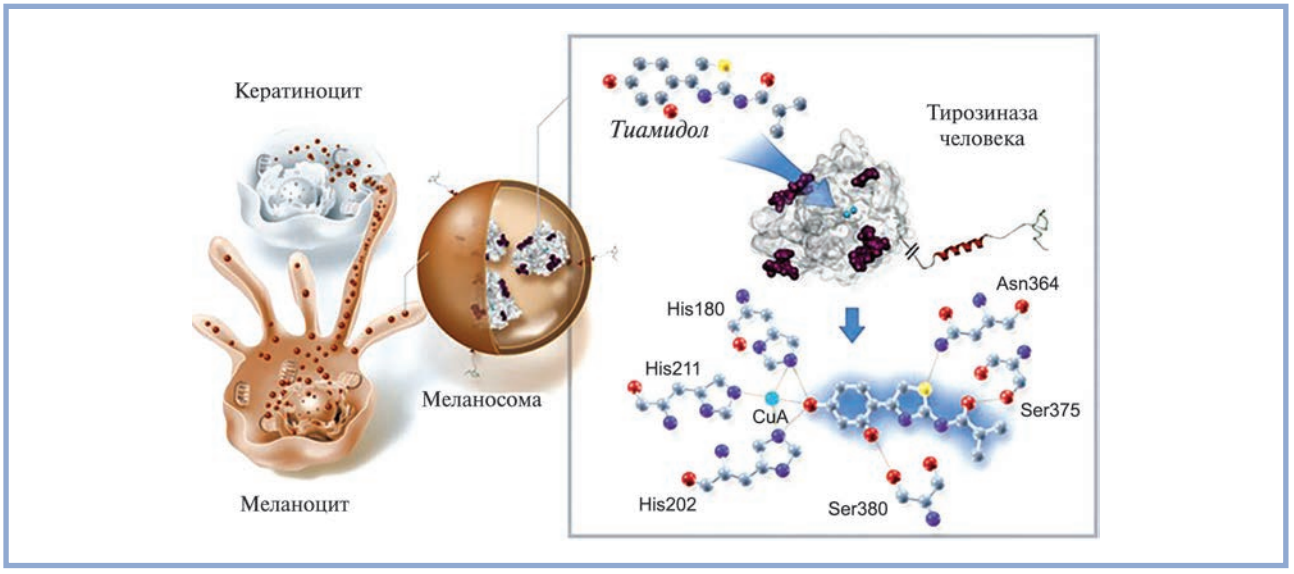


***Рис. 2.* Механизм действия *Тиамидола*. Молекула конкурентно связывается с тирозиназой и обратимо ингибирует ее действие — образование меланина из тирозина в меланосомах останавливается.**

***Fig. 2. Thiamidol* mechanism of action. The molecule competitively binds to tyrosinase and reversibly inhibits its action. Thus, the formation of melanin from tyrosine in melanosomes stops.**

в контексте снижения гиперпигментации по шкале MASI [75].

Заключение

Состояния, сопровождающиеся гиперпигментацией кожи, чрезвычайно распространены и способны оказывать существенное психосоциальное влияние, приводящее к снижению качества жизни пациентов. Данная ситуация усугубляется тем, что лечение обычно протекает длительное время и зачастую заканчивается рецидивами. Это диктует необходимость поиска эффективных и безопасных средств для борьбы с ними. Долгое время гидрохинон был «золотым стандартом» лечения гиперпигментации. В связи с тем, что молекула оказывает цитотоксическое действие, его применение было запрещено на территории ряда стран, а дальнейший поиск эффективного и безопасного средства для лечения гиперпигментации остановился на ингибиторе тирозиназы человека *Тиамидоле*. Молекула характеризуется высокоспецифичным действием в отношении тирозиназы, а ее эффективность и безопасность имеют большую доказательную базу. Преимуществами *Тиамидола* по сравнению с другими средствами, такими как азелаиновая и ретиноевая кислоты, арбутин или ниацинамид, являются эффективность при монотерапии и высокая переносимость. С учетом большой доказательной базы молекула широко применима при приобретенных нарушениях пигментации любой этиологии.

Конфликт интересов. Ю.А. Соколовская является сотрудником ООО «Байерсдорф». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Yu.A. Sokolovskaya is an employee of Bayersdorf LLC. The other authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдиков А.А. *Клиническая дерматология. Иллюстрированное руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikov AA. *Klinicheskaya dermatologiya. Illustrirovannoe rukovodstvo dlya vrachej*. 2nd ed.: M.: GEOTAR-media; 2019. (In Russ.).
2. Заславский Д.В., Сыдиков А.А., Чупров И.Н. и др. Стойкая дисхромическая эритема. *Дерматовенерология. Косметология*. 2019;5(4):430-437.
Zaslavsky DV, Sidikov AA, Chuprov IN, et al. Fixed dischromical erythema. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2019;5(4):430-437. (In Russ.).
3. Hyperpigmentation Treatment Market Size, Share, Growth, And Industry Analysis By Type (Pharmacological Therapy, Laser Treatment, Chemical Peels and Bleach, Microdermabrasion, and Skin Grafting or Plastic Surgery) By Application (Skin Clinics, Drug and Cosmetic Stores, and Hypermarkets and Supermarkets), Regional Insights, and Forecast From 2023 To 2030. Accessed June 06, 2023.
https://www.businessresearchinsights.com/market-reports/hyperpigmentation-treatment-market-102015
4. Lacz NL, Vafaie J, Kihiczak NI, Schwartz RA. Postinflammatory hyperpigmentation: a common but troubling condition. *Int J Dermatol*. 2004;43(5):362-365.
https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02267.x

5. Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(6): 1000-1014. https://doi.org/10.1111/pcmr.12986
6. Zhu Y, Zeng X, Ying J, Cai Y, Qiu Y, Xiang W. Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: A systematic review and meta-analysis. *PLoSONE*. 2022;17(1):e0262833. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262833
7. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):461-465. https://doi.org/10.1111/pcmr.12684
8. Hyperpigmentation Treatment Devices Market Insights 2023 By Product Types, Application, and Major Key Players are covered in this 125 Pages Report By Precision Reports. Accessed June 06, 2023. https://www.precisionreports.co/enquiry/request-sample/21848012
9. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14095. https://doi.org/10.1111/dth.14095
10. Тлостанова Д.З., Масюкова С.А., Ильина И.В., Соколовская Ю.А. Обзор средств для коррекции меланиновых гиперпигментаций: сравнительная характеристика тиамидола. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2022;4:30-36. Tlostanova DZ, Masyukova SA, Ilina IV, Sokolovskaya YuA. Review of topical drugs for the correction of hyperpigmentations: comparative characteristics of thiamidol. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2022; 4:30-36. https://doi.org/10.46393/27821714_2022_4_30
11. Bin B-H, Kim ST, Bhin J, Lee TR, Cho E-G. The Development of Sugar-Based Anti-Melanogenic Agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17:583. https://doi.org/10.3390/ijms17040583
12. Bin B-H, Bhin J, Yang SH, Choi D-H, Park K, Shin DW, et al. Hyperosmotic Stress Reduces Melanin Production by Altering Melanosome Formation. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105965. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105965
13. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. DeoxyArbutin: A novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp Dermatol*. 2005;14:601-608. https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.00337.x
14. Anwar AI, Asmarani Y, Madjid A, Patellongi I, Adriani A, As'ad S, Kurniadi I. Comparison of 2% deoxyarbutin and 4% hydroquinone as a depigmenting agent in healthy individuals: A double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):3953-3959. https://doi.org/10.1111/jocd.14050
15. Boo YC. Arbutin as a Skin Depigmenting Agent with Antimelanogenic and Antioxidant Properties. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1129. https://doi.org/10.3390/antiox10071129
16. Avonto C, Wang YH, Avula B, Wang M, Rua D, Khan IA. Comparative studies on the chemical and enzymatic stability of alpha- and beta-arbutin. *Int J Cosmet Sci*. 2016;38(2):187-193. https://doi.org/10.1111/ics.12275
17. Jeon JS, Kim BH, Lee SH, Kwon HJ, Bae HJ, Kim SK, Park JA, Shim JH, Abd El-Aty AM, Shin HC. Simultaneous determination of arbutin and its decomposed product hydroquinone in whitening creams using high-performance liquid chromatography with photodiode array detection: Effect of temperature and pH on decomposition. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(6):567-573. https://doi.org/10.1111/ics.12228
18. Bang SH, Han SJ, Kim DH. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *J CosmetDermatol*. 2008;7(3):189-193. https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00387.x
19. Chang NF, Chen YS, Lin YJ, Tai TH, Chen AN, Huang CH, Lin CC. Study of Hydroquinone Mediated Cytotoxicity and Hypopigmentation Effects from UVB-Irradiated Arbutin and DeoxyArbutin. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(5):969. https://doi.org/10.3390/ijms18050969
20. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;276(2):765-769. PMID: 8632348.
21. Chakraborty AK, Funasaka Y, Komoto M, Ichihashi M. Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes. *Pigment Cell Res*. 1998; 11:206-212. https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.1998.tb00731.x
22. Inoue Y, Hasegawa S, Yamada T, Date Y, Mizutani H, Nakata S, Matsunaga K, Akamatsu H. Analysis of the effects of hydroquinone and arbutin on the differentiation of melanocytes. *Biol Pharm Bull*. 2013;36:1722-1730. https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00206
23. Jiang L, Wang D, Zhang Y, Li J, Wu Z, Wang Z, Wang D. Investigation of the pro-apoptotic effects of arbutin and its acetylated derivative on murine melanoma cells. *Int J Mol Med*. 2018;41:1048-1054. https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3256
24. Greatens A, Hakozaki T, Koshoffer A, Epstein H, Schwemberger S, Babcock G, Bissett D, Takiwaki H, Arase S, Wickett RR, Boissy RE. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp Dermatol*. 2005;14(7):498-508. https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.00309.x
25. Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, Greatens A, Hillebrand GG, Bissett DL, Boissy RE. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):20-31. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x
26. Chen HW, Chou YS, Young TH, Cheng NC. Inhibition of melanin synthesis and melanosome transfer by chitosan biomaterials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020;108(4):1239-1250. https://doi.org/10.1002/jbm.b.34472
27. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatol Ther*. 2006; 19(5):280-288. https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00085.x
28. Leyden J, Wallo W. The mechanism of action and clinical benefits of soy for the treatment of hyperpigmentation. *Int J Dermatol*. 2011;50(4):470-477. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04765.x
29. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res*. 2003;16(2):101-110. https://doi.org/10.1034/j.1600-0749.2003.00029.x
30. Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Costanzo M, Andrade-Gordon P, Eisinger M, Shapiro S. The proteasome-activated receptor 2 regulates pigmentation via keratinocyte-melanocyte interaction. *Exp Cell Res*. 2000;254:25-32. PMID: 10623462.
31. Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Costanzo M, Andrade-Gordon P, Eisinger M, Shapiro SS. Inhibition of melanosome transfer results in skin lightening. *J Invest Dermatol*. 2000;115:162-167.
32. Lin CB, Chen N, Scarpa R, Guan F, Babiarz-Magee L, Liebel F, Li WH, Kizoulis M, Shapiro S, Seiberg M. LIGR, a protease-activated receptor-2-derived peptide, enhances skin pigmentation without inducing inflammatory processes. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008;21(2):172-183. https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2008.00441.x
33. Chaowattanapanit S, Silpa-Archa N, Kohli I, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):607-621. PMID: 28917452. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.036
34. Paine C, Sharlow E, Liebel F, et al. An alternative approach to depigmentation by soybean extracts via inhibition of the PAR-2 pathway. *J Invest Dermatol*. 2001;116:587-595.
35. Hermanns JF, Petit L, Pierard-Franchimont C, et al. Assessment of topical hypopigmenting agents on solar lentigines of Asian women. *Dermatology*. 2002;204:281-286.
36. Kadekaro AL, Kavanagh R, Kanto H, Terzieva S, Hauser J, Kobayashi N, Schwemberger S, Cornelius J, Babcock G, Shertzer HG, Scott G, Abdel-Malek ZA. alpha-Melanocortin and endothelin-1 activate antiapoptotic pathways and reduce DNA damage in human melanocytes. *CancerRes*. 2005;65(10):4292-4299. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4535
37. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, et al. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1048-1065.
38. Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE. Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complexion coloration. *Int J Mol Sci*. 2009;10(9): 4066-4087.
39. Xing X, Dan Y, Xu Z, Xiang L. Implications of Oxidative Stress in the Pathogenesis and Treatment of Hyperpigmentation Disorders. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:7881717. https://doi.org/10.1155/2022/7881717
40. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):41-56. https://doi.org/10.1111/bjd.12536

41. Breathnach A, Nazzaro-Porro M, Passi S, Zina G. *Azelaic Acid Therapy in Disorders of Pigmentation*. 1989;7(2):106-119. https://doi.org/10.1016/0738-081X(89)90061-8
42. Мурашкин Н.Н., Иванов А.М., Заславский Д.В., Камилова Т.А. Вопросы эффективности и безопасности применения системных ретиноидов в терапии акне у подростков. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;86(5):112-116.
Murashkin NN, Ivanov AM, Zaslavsky DV, Kamilova TA. Studies on effectiveness and safety of system retinoids use in therapy of adolescent acne. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;86(5):112-116. (In Russ.). https://doi.org/10.25208/vdv983
43. Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Оловянишников О.В., Волкова Н.С. К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009;7(3):80-84.
Zaslavsky DV, Egorova YuS, Olovyanishnikov OV, Volkova NS. To the question about history and complex therapy of rosacea. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009;7(3):80-84. (In Russ.).
44. Williamson T, Cameron J, McLeod K, Turner B, Quillen A, LaRose A, Lott J, Gaiser A. Concerns and Treatment Satisfaction in Patients Being Treated With Azelaic Acid Foam for Rosacea. *J DrugsDermatol*. 2019;18(4):381-386. PMID: 31013011.
45. Sung Hwan Woo, Jeung Suk Cho. Baek Seok Lee, Eun Ki Kim. Decolorization of melanin by lignin peroxidase from *Phanerochaetechrysosporium*. 2004;9(4):256-260. https://doi.org/10.1007/bf02942340
46. Falade Ayodeji O, Nwodo Uchechukwu U, Iweriebor Benson C, Green Ezekiel, Mabinya Leonard V, Okoh Anthony I. Lignin peroxidase functionalities and prospective applications. *MicrobiologyOpen*. 2016;6(1):e00394. https://doi.org/10.1002/mbo3.394
47. Zhong S-M, Sun N, Liu H-X, Niu Y-Q, Wu Y. Reduction of facial pigmentation of melasma by topical lignin peroxidase: A novel fast-acting skin-lightening agent. *Exp Ther Med*. 2015;9(2):341-344. https://doi.org/10.3892/etm.2014.2118
48. Yoshimura K, Tsukamoto K, Okazaki M, Virador VM, Lei TC, Suzuki Y, Uchida G, Kitano Y, Harii K. Effects of all-trans retinoic acid on melanogenesis in pigmented skin equivalents and monolayer culture of melanocytes. *J Dermatol Sci*. 2001;27:68-75.
49. Ando H, Ryu A, Hashimoto A, Oka M, Ichashi M. Linoleic and a-linoleic acid lightens ultraviolet-induced hyperpigmentation of the skin. *Arch Dermatol Res*. 1998;290:375-381.
50. Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol*. 2000;39:299-301
51. Smith W. The effects of topical L(+) lactic acid and ascorbic acid on skin withening. *Int J Cosmetic Sci*. 1999;21:33-40.
52. Yasumoto K, Yokoyama K, Takahashi K, et al. Functional analysis of microphtalmia-associated transcription factor in pigment cellspecific transcription of the human tyrosinase damily genes. *J Biol Chem*. 1997;272:503-509.
53. Tachibana M. MITF: a stream flowing for pigment cells. *Pigment Cell Res*. 2000;13:230-240.
54. Fang D, Tsuji Y, Setaluri V. Selective donw-regulation of tyrosinase family gene TYRP1 by inhibition of the activity of melanocyte transcription factor, MITF. *NuclAcidsRes*. 2002;30:3096-3106.
55. Watabe H, Soma Y, Ito M, Kawa Y, Mizoguchi M. All-transretinoic acid induces differentatiation and apoptosis of murine melanocyte precursors with induction of the microphtalmia-associated transcription factor. *J Inv Dermatol*. 2002;118:35-42.
56. Talwar HS, Griffiths EM, Fisher GJ, Russman A, Krach K, Benrazavi S, Voorhees JJ. Differential regulation of tyrosinase activity in skin of white and black individuals *in vivo* by topical retinoic acid. *J Invest Dermatol*. 1993; 100:800-805.
57. Rafal KS, Griffiths EM, Ditre CM, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment for liver spot associted with photodamage. *N Engl J Med*. 1992;326:386-374.
58. Bulengo-Ransby SM, Griffiths EM, Kimbrough-Green CK, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. *N Engl J Med*. 1993;328:1438-1443.
59. 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;1(4):327-348.
60. Chang T-S. An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2009;10: 2440-2475.
61. Fernandes MS, Kerkar S. Microorganisms as a source of tyrosinase inhibitors: a review. *Ann Microbiol*. 2017;67:343-358.
62. Zolghadri S, Bahrami A, Hassan Khan MT, Munoz-Munoz J, Garcia-Molina F, Garcia-Canovas F, Saboury AA. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2019;34(1):279-309. https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1545767
63. Solano F, Briganti S, Picardo M, Ghanem G. Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res*. 2006;19(6):550-571. https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2006.00334.x
64. Fu B, Li H, Wang X, Lee FS and Cui S. Isolation andidentification of flavonoids in licorice and a study of their inhibi-tory effects on tyrosinase. *J Agric Food Chem*. 2005;53:7408-7414.
65. DeCaprio AP. The toxicology of hydroquinone--relevance to occupational and environmental exposure. *Crit Rev Toxicol*. 1999;29(3):283-330. https://doi.org/10.1080/10408449991349221
66. Espin JC, Varon R, Fenoll LG, Gilabert MA, Garcia-Ruiz PA, Tudela J, et al. Kinetic characterization of the substrate specificity and mechanism of mushroom tyrosinase. 2000;267:1270e9.
67. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V. Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32(1):403-425. https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1256882
68. Garcia-Molina F, Hiner AN, Fenoll LG, Rodriguez-Lopez JN, Garcia-Ruiz PA, Garcia-Canovas F, et al. Mushroom tyrosinase: catalase activity, inhibition, and suicide inactivation. *J Agric Food Chem*. 2005;53:3702e9.
69. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H, Stäb F, Hearing VJ, Röhm KH, Kolbe L. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601-1608. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.019
70. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, Riedel J, Filbry A, Warnke K, Lofrano C, Roggenkamp D, Nippel G. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multicentre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(4):377-387. https://doi.org/10.1111/ics.12626
71. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, Esposito ACC, Miot LDB, Bagatin E, Miot HA. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1881-1887. https://doi.org/10.1111/jdv.17344
72. Roggenkamp D, Sammain A, Fürstenau M, Kausch M, Passeron T, Kolbe L. Thiamidol in moderate-to-severe melasma: 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. *J Dermatol*. 2021;48(12):1871-1876. https://doi.org/10.1111/1346-8138.16080
73. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691-1698.e6. https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.013
74. Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Chanprapaph K. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. *J CosmetDermatol*. 2021;20(3):987-992. https://doi.org/10.1111/jocd.13615
75. Mann T, Arrowitz G, Gerwat W, et al. Isobutylamido-thiazolyl-resorcinol, a highly effective active for the treatment of facial hyperpigmentation. *Journalofthe Dermatology Nurses' Association*. 2020;12(2):EMBASE 634430634.

Поступила в редакцию 16.08.2023
Received 16.08.2023
Принята к печати 11.09.2023
Accepted 11.09.2023