

Головащенко Г.В., Басанець А.В.

Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ШКІРОЮ З ГІПЕРПІГМЕНТАЦІЄЮ (огляд літератури)

**РЕЗЮМЕ.** Гіперпігментація – це поширена дерматологічна патологія, яка характеризується дифузним або вогнищевим накопиченням пігменту меланіну в шкірі. Для корекції дерматологічних захворювань, які супроводжуються гіперпігментацією, використовують засоби для освітлення шкіри. Вивчення безпечності та ефективності засобів для корекції процесів пігментації шкіри є актуальним напрямком сучасної дерматології.

**Мета.** Проаналізувати причини виникнення гіперпігментації та оглянути засоби для освітлення шкіри. Виявити можливі негативні ефекти використання препаратів для освітлення шкіри, а також наявність небезпечних продуктів для догляду за шкірою з пігментацією на українському ринку косметики згідно з даними відкритого доступу.

**Матеріали та методи.** Проведено огляд статей проспективних досліджень, зібраних із баз даних PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane; вивчено дані з відкритих джерел про косметологічний ринок України.

**Результати та обговорення.** Проаналізувавши дані літератури були виділені основні причини порушення пігментації шкіри, серед яких чільні місця посідають мелазма та постзапальна гіперпігментація. Основними засобами лікування патології наразі визначені засоби, що містять гідрохінон. У дослідженні також узагальнено показання для призначення освітлювальних засобів у дерматологічній практиці. Оцінено топічні препарати для лікування гіперпігментації.

**Висновки.** Основні засоби для лікування гіперпігментації шкіри – це інгібітори ферменту тирозинази. Повідомляється про випадки місцевих і системних побічних ефектів внаслідок використання гідрохінону. Наразі постає питання удосконалення нормативної бази, якою регламентується реалізація косметичних засобів. Альтернативні засоби лікування гіперпігментації шкіри, серед яких ніацинамід, похідні аскорбінової кислоти, ретіноїди та азелаїнова кислота, демонструють позитивні результати та високий профіль безпечності.

**Ключові слова:** гіперпігментація шкіри, мелазма, інгібітори тирозинази, гідрохінон.

H. Holovashchenko, A. Basanets

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety,  
Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

## CURRENT ISSUES OF SAFETY AND EFFICACY OF COSMETIC PRODUCTS FOR SKIN WITH HYPERPIGMENTATION (literature review)

**RESUME.** Hyperpigmentation is a common dermatological condition characterized by diffuse or focal accumulation of melanin pigment in the skin. Skin-lightening agents are used to correct dermatological conditions associated with hyperpigmentation. Studying the safety and effectiveness of products aimed at correcting skin pigmentation processes is a relevant area in modern dermatology.

**Aim.** To analyze the causes of hyperpigmentation and review skin-lightening agents; to identify potential adverse effects of using skin-lightening products and to assess the presence of hazardous cosmetic products for pigmented skin on the Ukrainian market based on publicly available data.

**Materials and Methods.** A review of prospective study articles was conducted using databases such as PubMed, MEDLINE, EMBASE, and Cochrane. Data from open sources about the Ukrainian cosmetic market were also examined.

**Results and discussion.** Based on the literature review, the primary causes of pigmentation disorders were identified, with melasma and post-inflammatory hyperpigmentation being the most prominent. The main treatment agents currently used are products containing hydroquinone. The study also summarizes indications for prescribing skin-lightening products in dermatological practice and evaluates topical treatments for hyperpigmentation.

**Conclusions.** The primary agents for treating skin hyperpigmentation are tyrosinase enzyme inhibitors. There are reported cases of both local and systemic side effects from hydroquinone use. The need to improve regulatory frameworks governing the sale of cosmetic products is becoming increasingly urgent. Alternative treatments for skin hyperpigmentation, including niacinamide, ascorbic acid derivatives, retinoids, and azelaic acid, have shown positive results and high safety profiles.

**Keywords:** skin hyperpigmentation, melasma, tyrosinase inhibitors, hydroquinone.

**Вступ.** Пігментні розлади надзвичайно поширені в дерматологічній практиці [1]. Так, порушення пігментації внаслідок запалення виникають у будь-якому віці без істотної переваги в обох статях [2]. Активні сполуки для освітлення або відбілювання шкіри є важливими інструментами в лікуванні порушень процесів пігментації. За даними клінічних досліджень, частота використання засобів для відбілювання шкіри серед населення становить приблизно 27,7 % [3]. Найпоширенішими показами для призначення косметичних засобів для освітлення шкіри є лікування станів, які супроводжуються зміною природного відтінку шкіри, що включають мелазму та постзапальну гіперпігментацію [4].

**Результати дослідження**  
**Основні причини виникнення**  
**гіперпігментації**

Мелазма є хронічним, рецидивуючим розладом пігментації, який зустрічається в близько 1 % населення. Жіночі статеві гормони мають властивості індукції вивільнення меланоцитостимулюючого гормону, який впливає на фермент тирозиназу, що призводить до збільшення синтезу меланіну. З цієї причини мелазма частіше діагностується в жінок, ніж у чоловіків [4]. Патогенез мелазми є складним процесом, який провокується дією ультрафіолетового (УФ) випромінювання, спадковими факторами та гормональними змінами [5, 6]. Вважається, що УФ-світло, як основний фактор порушення пігментації, впливає на шкіру, індукуючи виробництво активних форм кисню, таким чином сприяючи меланогенезу [7]. Видиме та УФ-світло також індукують пігментацію шляхом впливу на c-kit рецептори тирозинкінази, що призводить до проліферації меланоцитів. Іншим теоретичним механізмом гіперпігментації є стимуляція фактора росту судинного ендотелію з кератиноцитів після УФ-опромінення, що спричиняє підвищену активність меланоцитів [5]. УФ-світло також пов'язане з пригніченням генів, що відповідають за метаболізм ліпідів, які є структурними компонентами епідермісу, що порушує бар'єрну функцію шкіри та може сприяти прогресуванню захворювання [8]. Поширеність мелазми в жінок додатково підтверджується тим фактом, що епітелій демонструє підвищену експресію рецепто-

**Introduction.** Pigmentation disorders are extremely common in dermatological practice [1]. Thus, inflammatory pigmentation disorders can occur at any age and do not show a significant gender predominance [2]. Active compounds for skin lightening or bleaching are important tools in the treatment of pigmentation disorders. According to clinical studies, the prevalence of skin-bleaching product use among the general population is approximately 27.7 % [3]. The most common indications for prescribing cosmetic skin-lightening products are conditions involving changes in the skin's natural tone, including melasma and post-inflammatory hyperpigmentation [4].

**Research results**  
**Primary causes**  
**of hyperpigmentation**

Melasma is a chronic, recurrent pigmentation disorder that affects approximately 1 % of the population. Female sex hormones are known to induce the release of melanocyte-stimulating hormone, which influences the tyrosinase enzyme, leading to increased melanin synthesis. For this reason, melasma is diagnosed more frequently in women than in men [4]. The pathogenesis of melasma is a complex process triggered by ultraviolet (UV) radiation, genetic factors, and hormonal changes [5, 6]. UV light, which is considered a key factor in pigmentation disorders, affects the skin by inducing the production of reactive oxygen species, thereby promoting melanogenesis [7]. Both visible and UV light stimulate pigmentation by acting on c-kit tyrosine kinase receptors, leading to melanocyte proliferation. Another proposed mechanism of hyperpigmentation is the stimulation of vascular endothelial growth factor from keratinocytes following UV exposure, which increases melanocyte activity [5]. UV light has also been associated with the suppression of genes responsible for lipid metabolism which are critical for the structural integrity of the epidermis, resulting in a compromised skin barrier and potentially contributing to disease progression [8]. The prevalence of melasma in women is further

рів як до естрогену, так і до прогестерону, які безпосередньо пов'язані з меланоцитостимулюючими впливами [9, 10].

Варто відзначити, що існує також сильна кореляція щодо впливу генетичного фактора розвитку мелазми: дослідження повідомляють про поширеність розладів пігментації до 61 % в пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом [11]. Встановлено, що серед вагітних показник поширеності мелазми досягає 70 % [12]. Ці дані підтверджують актуальність питання лікування гіперпігментації та необхідність визначення безпечних і ефективних підходів ведення порушень меланогенезу.

Ще однією з причин порушення пігментації шкіри є запальні процеси, які призводять до підвищеного синтезу меланіну. Постзапальна гіперпігментація, як розлад процесів меланогенезу, може бути наслідком гетерогенної групи захворювань, найбільш поширеними серед яких визначені вугрева хвороба, екзематозні дерматози, контактний дерматит, псоріаз, плаский лишай та опіки. Група патологій, яку відносять до гіперпігментації, також включає фотопшкодження шкіри внаслідок впливу сонячного випромінювання [13]. Відомо, що в патогенезі постзапальної пігментації ключову роль відіграють медіатори запалення, з якими пов'язують підвищення активності меланоцитів. Дослідження показали, що простагландини E2 і D2, лейкотрієни LT-C4 і LT-D4, тромбоксан-2, інтерлейкіни IL-1, IL-6, епідермальний фактор росту, оксид азоту, фактор некрозу пухлин (TNF) та інші цитокіни можуть призводити до підвищеної стимуляції меланоцитів [14]. Зокрема, внаслідок запалення пошкоджуються базальні клітини дерми, що призводить до надмірного синтезу меланіну. Макрофаги фагоцитують вивільнений пігмент з утворенням меланофагів, які перебувають у верхній частині дерми та проявляються у вигляді синьо-сірої плями на місці пошкодження, яка може утримуватись роками [15].

#### *Засоби для лікування гіперпігментації*

Переважає більшість засобів для відбілювання шкіри спрямована на корекцію функціонування меланоцитів і процес синтезу меланіну. Зокрема, інгібітори тирозинази запобігають гіперпігментації шляхом пригнічення надмірного виробництва білків, пов'язаних з меланогенезом [16]. Але у літе-

supported by the fact that the epithelium shows increased expression of both estrogen and progesterone receptors, which are directly associated with melanocyte-stimulating effects [9, 10].

There is also a strong correlation between genetic predisposition and the development of melasma: studies report a prevalence of pigmentation disorders as high as 61 % in patients with a positive family history [11]. Among pregnant women, the prevalence of melasma can reach up to 70 % [12]. These findings underscore the relevance of treating hyperpigmentation and highlight the need to establish safe and effective approaches to managing disorders of melanogenesis

Another key cause of pigmentation disorders is inflammation, which leads to increased melanin synthesis. Post-inflammatory hyperpigmentation is a melanogenesis disorder that may result from a heterogeneous group of conditions, including acne, eczematous dermatitis, contact dermatitis, psoriasis, lichen planus, and burns. The group of disorders classified under hyperpigmentation also includes photodamage caused by sun exposure [13]. Inflammatory mediators play a central role in the pathogenesis of post-inflammatory hyperpigmentation by increasing melanocyte activity. Studies have shown that prostaglandins E2 and D2, leukotrienes LT-C4 and LT-D4, thromboxane B2, interleukins IL-1 and IL-6, epidermal growth factor (EGF), nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF), and other cytokines may enhance melanocyte stimulation [14]. Inflammation also damages basal cells of the dermis, resulting in excessive melanin synthesis. Macrophages phagocytize the released pigment, forming melanophages located in the upper dermis, which manifest as bluish-gray patches at the site of damage that may persist for years [15].

#### *Treatments for hyperpigmentation*

The vast majority of skin-lightening agents aim to correct melanocyte function and the melanin synthesis process. Specifically, tyrosinase inhibitors prevent hyperpigmentation by suppressing the over-

ратурі описані дані, які свідчать, що використання освітлювачів шкіри може призводити до численних дерматологічних побічних ефектів, таких як: контактний дерматит, екзогенний охроноз, атрофія та диспігментація шкіри [3].

Найтиповішим представником інгібіторів тирозинази, який широко використовується для депігментації або освітлення шкіри, є гідрохінон. У клінічній практиці гідрохінон призначають для лікування ділянок дисхромії, які спричинені наступними станами: мелазма, хлоазма, сонячне лентиго та постзапальна гіперпігментація. Вплив гідрохінону на патогенетичні механізми гіперпігментації зумовлений пригніченням перетворення L-3,4-дигідроксифенілаланіну (L-ДОФА) на меланін шляхом інгібування ферменту тирозинази. Структурна подібність гідрохінону до попередників меланіну дозволяє блокувати процес перетворення амінокислоти тирозину на меланін [17]. Варто відзначити, що інгібування утворення пігменту залежить від присутності та активності тирозинази, а не від вмісту меланіну в клітині. Таким чином, гідрохінон не є достатньо ефективним для зміни кольору пігменту, який вже синтезований в епідермісі чи дермі. Його використання можна обґрунтувати лише з метою уповільнення або припинення синтезу меланіну в майбутньому [18].

#### *Огляд безпечності гідрохінону*

Гідрохінон може бути токсичним для людини, спричиняючи утворення активних форм кисню, розвиток окислювального стресу і, як наслідок, підвищення потенціалу пошкодження ДНК. Гідрохінон – основний метаболіт бензолу, що є гепатотоксичною та канцерогенною сполукою. Наукові дослідження свідчать, що він може сприяти росту пухлинних клітин та пригнічувати імунну відповідь [19].

З 2006 р. засоби, які містять гідрохінон у концентрації понад 1 %, були заборонені в Європейському Союзі, оскільки дослідження на тваринних моделях показали, що дані компоненти для відбілювання шкіри є канцерогенними та містять сліди ртуті [18]. Того ж року Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) запропонувало заборонити безрецептурний відпуск гідрохінону та рекомендувало додат-

production of proteins involved in melanogenesis [16]. However, literature also reports that the use of skin lighteners may lead to numerous dermatological side effects, including contact dermatitis, exogenous ochronosis, skin atrophy and dyspigmentation [3].

The most common tyrosinase inhibitor used for skin depigmentation or lightening is hydroquinone. In clinical practice, hydroquinone is prescribed for treating areas of dyschromia caused by conditions such as melasma, chloasma, solar lentigo, and post-inflammatory hyperpigmentation. The effect of hydroquinone on the pathogenic mechanisms of hyperpigmentation is due to its inhibition of the conversion of L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) into melanin by suppressing the activity of the tyrosinase enzyme. The structural similarity of hydroquinone to melanin precursors allows it to block the conversion of the amino acid tyrosine into melanin [17]. It is important to note that pigment formation inhibition depends on the presence and activity of tyrosinase, rather than the melanin content already present in the cell. Therefore, hydroquinone is not effective in altering the color of pigment that has already been synthesized in the epidermis or dermis. Its use is justifiable primarily to slow down or halt future melanin production [18].

#### *Safety review of hydroquinone*

Hydroquinone may be toxic to humans, as it can lead to the formation of reactive oxygen species, trigger oxidative stress, and consequently increase the potential for DNA damage. Hydroquinone is a primary metabolite of benzene, a known hepatotoxic and carcinogenic compound. Scientific studies indicate that hydroquinone may promote tumor cell growth and suppress immune responses [19].

Since 2006, products containing more than 1 % hydroquinone have been banned in the European Union due to evidence from animal studies showing that these skin-lightening components can be carcinogenic and may contain traces of mercury [18]. That same year, the U.S. Food and Drug

ково вивчити цей препарат Національною токсикологічною програмою (National Toxicology Program, NTP) [20]. Основне занепокоєння FDA полягало в тому, що гідрохінон може викликати онкологічну патологію та порушення пігментації [21]. Однією з головних проблем, пов'язаних із місцевим застосуванням препаратів гідрохінону, було визначено саме депігментацію. Окрім того, FDA заявило, що не можна виключити гідрохінон з переліку потенційних канцерогенів. Цей висновок був зроблений на основі дворічного дослідження перорального введення препаратів гідрохінону в експериментальних моделях на тваринах [22]. 27 березня 2020 р. відповідно до закону США «Про допомогу, реабілітацію та економічну безпеку, пов'язану з коронавірусом» (CARES), реалізація будь-яких засобів, які містять гідрохінон, без лікарського призначення є незаконною [18]. У 2022 р. FDA розпочало роботу щодо попередження відпуску безрецептурних препаратів для освітлення шкіри на основі гідрохінону, пояснюючи це тим, що такі засоби не є безпечними та ефективними. FDA отримало повідомлення про розвиток побічних ефектів внаслідок застосування гідрохінону, включаючи елементи висипу та охроноз (зміна кольору шкіри) [23].

Щодо контролю використання хімічних сполук у засобах по догляду за шкірою в Україні, 3 серпня 2024 р. набув чинності Технічний регламент про косметичну продукцію (далі – Регламент), затверджений постановою Кабінету Міністрів України № 65 від 20 січня 2021 р. [24]. Це нормативно-правовий документ, вимоги якого є обов'язковими до виконання усіма учасниками ринку. Згідно з п. 19 Регламенту, відбілювання шкіри розглядається як косметична мета. Порушення пігментації, такі як мелазма, хлоазма і лентиго, вважаються патологічними медичними станами, тому препарати, призначені для їхнього лікування, регламентуються Законом України «Про лікарські засоби». Речовини для відбілювання шкіри, такі як гідрохінон, сполуки ртуті та глюкокортикоїди є забороненими для використання в косметичних засобах (гідрохінон дозволений для використання лише в системах для штучних нігтів у концентрації 0,02 %). Водночас, нормативний документ передбачає перехідний період протягом 2-х років щодо реалізації дії Регламенту. Тому попередньо заплановано,

Administration (FDA) proposed banning over-the-counter hydroquinone products and recommended that the compound undergo further evaluation by the National Toxicology Program (NTP) [20]. The FDA's primary concern was that hydroquinone might cause cancer and pigmentation disorders [21]. One of the key issues identified with topical hydroquinone use is depigmentation itself. Additionally, the FDA noted that hydroquinone could not be excluded from the list of potential carcinogens – a conclusion based on a two-year animal study involving oral administration of hydroquinone-containing products [22]. On March 27, 2020, under the U.S. Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security (CARES) Act, the sale of any hydroquinone-containing products without a prescription became illegal [18]. In 2022, the FDA began taking action to prevent the sale of over-the-counter hydroquinone-based skin-lightening products, stating that these agents are neither safe nor effective. The agency received reports of adverse effects, including rashes and ochronosis (a blue-black skin discoloration) caused by hydroquinone use [23].

In Ukraine, chemical compound use in skincare is regulated by the Technical Regulation on Cosmetic Products (hereinafter referred to as the Regulation), which came into effect on August 3, 2024, following Cabinet of Ministers Resolution No. 65 of January 20, 2021 [24]. This legal framework mandates compliance for all market participants. According to paragraph 19 of the Regulation, skin lightening is considered a cosmetic purpose. However, pigmentation disorders such as melasma, chloasma, and lentigo are classified as pathological medical conditions; thus, products intended for their treatment fall under the scope of the Law of Ukraine "On Medicinal Products." Substances like hydroquinone, mercury compounds, and glucocorticoids are prohibited for use in cosmetics (hydroquinone is allowed only in artificial nail systems at a concentration of 0.02 %). At the same time, the regulatory document provides for a two-year transitional period for the implementa-

що косметична продукція, яка відповідає міжнародним вимогам і зазначеному регламенту, буде розміщуватися на ринку лише з 03 серпня 2026 р. Як наслідок, продукти для освітлення шкіри на основі гідрохінону до цього часу реалізуються у вільному відпуску в Україні, хоча мають розглядатися як лікарські засоби [25].

Такий стан речей не може не відбитися на українському ринку косметичних продуктів. Згідно з інформацією з відкритих джерел, в Україні доступні для реалізації засоби для відбілювання шкіри на основі гідрохінону. Зокрема, сироватка для освітлення «C-clarifying serum-normal to dry» містить у своєму складі 4 % гідрохінону, з таким же дозуванням гідрохінону представлений крем «C-therapy night cream», призначений для освітлення темних плям шкіри обличчя. Незважаючи на те, що в описі товару «Clear RX» вказано, що продукт містить 4 % рецептурного гідрохінону, крем доступний для замовлення на маркетплейсах без будь-яких обмежень. Опис продукту «C-clarifying serum -normal to oil» містить примітку щодо необхідності використання засобу після звернення до лікаря, оскільки діючою речовиною сироватки виступає гідрохінон 4 %, але слід зазначити, що даний факт не обмежує його замовлення та використання. Відповідна ситуація спостерігається також при реалізації освітлювального нічного зволожуючого крему «Blender RX», який забезпечує освітлення за рахунок гідрохінону в концентрації 4 % [26]. Також для корекції гіперпігментації пропонується використання крему «Pigment Control Creme» на основі гідрохінону 4 %, який представлений на онлайн-ресурсах без необхідності підтвердження лікарського призначення для застосування, а комбінований засіб «Pigment Control + Blending Creme» містить опис щодо можливості корекції розладів гіперпігментації при тому, що в переліку основних інгредієнтів крему виступає гідрохінон 4 % [27]. Глибоко проникаючий флюїд для лікування гіперпігментації на основі гідрохінону 2 % представлений на офіційному сайті реселлерів косметичних засобів із США та вільно реалізується в Україні, однак інформацію про можливі побічні ефекти представники компанії не надають [28]. На вітчизняному ринку представлені такі продукти професійної доглядової косметики як «True Tone

tion of the Regulation. Therefore, it is preliminarily planned that cosmetic products compliant with international standards and the mentioned Regulation will enter the market only after August 3, 2026. As a result, currently, hydroquinone-based skin-lightening products remain freely available in Ukraine, even though they should legally be considered medicinal products [25].

Such a situation inevitably impacts the Ukrainian cosmetics market. According to publicly available sources, skin-lightening products containing hydroquinone are currently available for sale in Ukraine. Specifically, the lightening ‘C-Clarifying Serum – Normal to Dry’ contains 4 % hydroquinone, the same is concentration found in the ‘C-Therapy Night Cream’, which is intended for lightening dark spots on the facial skin. Despite the fact that the product description for Clear RX specifies it contains 4 % prescription-strength hydroquinone, the cream can be ordered freely through online marketplaces without any restrictions. The ‘C-Clarifying Serum – Normal to Oily’ includes a note recommending its use only after consulting a physician, as it contains 4 % hydroquinone as the active ingredient; however, this disclaimer does not restrict its availability or usage. A similar situation is observed with the ‘Blender RX’ lightening night moisturizer, which achieves its skin-lightening effect through a 4 % hydroquinone concentration [26]. Additionally, the ‘Pigment Control Crème’, also based on 4 % hydroquinone, is offered on online platforms without any requirement to present a prescription. The combined formula ‘Pigment Control + Blending Creme’ is marketed for correcting hyperpigmentation disorders and explicitly lists 4 % hydroquinone among its main ingredients [27]. A deep-penetrating fluid for treating hyperpigmentation, containing 2 % hydroquinone, is featured on official websites of U.S.-based cosmetic resellers and is freely sold in Ukraine. However, the companies do not provide any information about possible side effects [28]. The domestic market also offers professional skincare products such as ‘True Tone Forte’ and ‘True Tone’,

Forte» та «True Tone», які є широкодоступними для всіх категорій покупців без необхідності пред'явлення рекомендацій лікаря-дерматолога, проте містять у складі в якості основної діючої речовини гідрохінон [29]. Слід звернути увагу, що в США засоби даного типу реалізуються виключно за рецептом, в Європі суворо заборонені, тоді як в Україні їх можна придбати без обмежень, зокрема через офіційні сайти, маркетплейси та реселлерів косметичних компаній.

### *Побічні ефекти використання гідрохінону*

Побічні ефекти, які виникають внаслідок використання засобів на основі гідрохінону включають: подразнення, алергічний контактний дерматит, еритему, запальні процеси шкіри, ксеродерму та охроноз. Крім побічної дії, при місцевому застосуванні, гідрохінон проявляє негативний системний вплив: близько 35–45 % місцевої дози речовини всмоктується в системний кровотік. Дослідження також показують, що гідрохінон може хибно підвищувати рівень глюкози крові при вимірюванні показників за допомогою глюкометра [30]. На сьогодні не є підтвердженою безпечність використання засобів, які містять гідрохінон, під час грудного вигодовування. Тому жінкам у період лактації варто уникати застосування даної речовини [17]. У клінічному дослідженні при використанні гідрохінону протягом 8 тижнів у 57 % пацієнтів спостерігався принаймні один побічний ефект, включаючи печіння шкіри, лущення, еритему або сухість, у 2 % пацієнтів – розвиток телеангіектазії [31].

Екзогенний охроноз є потенційним побічним ефектом, пов'язаним із гідрохіноном. Дані систематичного огляду підтвердили, що навіть у невеликій концентрації, застосування гідрохінону призводить до розвитку ускладнень. Під час аналізу 56 статей, які охопили 126 пацієнтів із охронозом, пов'язаним із застосуванням гідрохінону, було встановлено, що охроноз найчастіше зустрічався у жінок середнього віку та проявлявся на обличчі у вигляді синьо-чорних або сіро-блакитних плям сітчастої форми. Гістопатологічне інструментальне дослідження пацієнтів із гідрохіноніндукованим охронозом продемонструвало розвиток еластозу тканин та наявність коричнево-жовтих

which are widely available to all consumer categories without requiring a dermatologist's recommendation, despite hydroquinone being their main active ingredient [29]. It is important to note that in the United States, such products are prescription-only, and in Europe, they are strictly prohibited, whereas in Ukraine, they can be freely purchased – including via official websites, marketplaces, and cosmetic brand resellers.

### *Side effects of hydroquinone use*

The use of hydroquinone-based products can result in a range of side effects, including skin irritation, allergic contact dermatitis, erythema, inflammation of skin, xeroderma, and ochronosis. In addition to local adverse effects, hydroquinone also exhibits systemic toxicity when applied topically – approximately 35–45 % of the applied dose can be absorbed into the bloodstream. Studies also indicate that hydroquinone may falsely elevate blood glucose readings when measured with a glucometer [30]. To date, the safety of hydroquinone use during breastfeeding has not been confirmed, and therefore, it is recommended that lactating women avoid using hydroquinone-containing products [17]. In a clinical study involving 8 weeks of hydroquinone application, 5 % of patients experienced at least one side effect, such as burning, peeling, erythema, or dryness of the skin; 2 % of patients developed telangiectasia [31].

Exogenous ochronosis is a known potential adverse effect of hydroquinone. A systematic review confirmed that complications can occur even at low concentrations of hydroquinone. In an analysis of 56 studies involving 126 patients with hydroquinone-associated ochronosis, the condition was found to occur most frequently in middle-aged women, typically presenting on the face as blue-black or grayish-blue reticulated patches. Histopathological examination of patients with hydroquinone-induced ochronosis revealed tissue elastosis and the presence of brownish-yellow fibers interspersed among degenerated collagen structures in the papil-

волокон між дегенерованими колагеновими структурами папілярної дерми. Грунтуючись на цих результатах, автори зазначили, що гідрохінон у концентраціях вище 4 % і при лікуванні довше 3-х місяців може бути пов'язаний із розвитком охронозу [32].

У 2024 р. був описаний клінічний випадок дифузної лейкодерми обличчя після локального застосування гідрохінону [33]. У 48-річної жінки спостерігалася безсимптомна депігментація шкіри навколо очей, ротової порожнини та щік, яка тривала протягом кількох років. Попереднє лікування включало місцеве застосування препарату на основі гідрохінону в концентрації 2 %. Під час обстеження було виявлено кілька гіпопігментованих та депігментованих плям на щоках, підборідді, шкірних покривах верхньої губи та шиї (рис. 1).

lary dermis. Based on these findings, the authors concluded that hydroquinone concentrations above 4 % and treatment durations longer than 3 months are associated with a greater risk of ochronosis [32].

In 2024, a clinical case of diffuse facial leukoderma was reported following topical application of 2 % hydroquinone [33]. A 48-year-old woman developed asymptomatic depigmentation around the eyes, mouth, and cheeks that persisted for several years. Her previous treatment included the topical application of a hydroquinone-based preparation at a concentration of 2 %. Upon examination, multiple hypopigmented and depigmented patches were found on the cheeks, chin, upper lip, and neck (see Fig. 1).



**Рис. 1.** Гіпопігментація обличчя (вказано стрілкою)

**Fig. 1.** Facial hypopigmentation (indicated by arrow)

Результати патогістологічного дослідження ділянки депігментованого фрагменту шиї підтвердили поверхневий периваскулярний дерматит із дермальними меланофагами, що найбільше відповідає постзапальній пігментації внаслідок розвитку лейкодерми. Пацієнтка розпочала терапію кортикостероїдами, після якої відзначила поступове зникнення депігментації протягом кількох місяців. Лейкодермія є передбачуваним результатом дії монобензилового ефіру гідрохінону. Важливо пам'ятати про цей рідкісний, але зареєстрований побічний ефект гідрохінону, враховуючи, що навіть низькі концентрації засобу можуть викликати лейкодермію [33]. Також було зареєстровано 5 випадків гіперпігментації нігтів після використання засобів для депігментації шкіри, які містять гідрохінон. Результати даного звіту демонструють побічні ефекти широко використовуваних

Histopathological analysis of a depigmented neck fragment confirmed superficial perivascular dermatitis with dermal melanophages, consistent with post-inflammatory pigmentation changes due to leukoderma. The patient began corticosteroid therapy, after which a gradual disappearance of depigmentation was noted over the course of several months. Leukoderma is a predictable adverse effect of monobenzyl ether of hydroquinone, and this case highlights that even low concentrations of hydroquinone may cause this rare but documented side effect [33]. Additionally, five cases of nail hyperpigmentation have been reported following the use of skin-depigmenting products containing hydroquinone. These findings illustrate the range of adverse effects associated

компонентів для корекції процесів меланогенезу [34]. Пацієнтам, які використовують препарати для відбілювання шкіри, необхідно доносити інформацію щодо можливих побічних ефектів надмірного або тривалого використання цих засобів, особливо нерегульованих на законодавчому рівні [3].

#### *Альтернативні засоби для лікування гіперпигментації*

Проблема безпечності застосування хімічних компонентів для освітлення шкіри останнім часом зумовлює пошук альтернативних молекул. Нещодавні дослідження щодо вивчення можливостей ефективного освітлення шкіри виявили нові механізми та методи впливу на меланоцити. Зокрема, похідні аскорбінової кислоти були розроблені як перші інгредієнти для освітлення шкіри понад 40 років тому. Аскорбінова кислота (вітамін С) використовується для лікування гіперпигментації (мелазми та меланозу Ріля), у тому числі, спричиненої сонячними опіками. Аскорбінова кислота володіє антиоксидантною та освітлювальною дією, пригнічує полімеризацію проміжних продуктів меланіну та запобігає утворенню стійкої пігментації. До компонентів, які описані в наукових публікаціях і рекомендовані для застосування при лікуванні гіперпигментації шкіри відносять: ніацинамід, похідні аскорбінової кислоти та азелаїнову кислоту [35]. Серед усіх похідних аскорбінової кислоти насамперед варто відзначити тетрагексилдецил аскорбат (Tetrahexyldecyl Ascorbate, THDA), що є жиророзчинною формою вітаміну С, яка має суттєві переваги перед водними формулами аскорбінової кислоти. По-перше, THDA є стабільною речовиною навіть при  $\text{pH} < 5$ , що дозволяє комбінувати її з іншими косметичними компонентами, які мають кисле рН середовище. По-друге, оскільки THDA є жиророзчинним компонентом, його здатність проникати в шкіру є набагато вищою. Дані клінічних досліджень засвідчили, що THDA утричі перевищує проникнення чистого вітаміну С у тій же концентрації, та в десятки разів – водорозчинних молекул вітаміну С щодо розподілу в глибоких шарах. Відомі також дані досліджень *in vitro*, які свідчать, що THDA має властивості перетворюватися безпосередньо на аскорбінову кислоту в шкірі. По-третє, THDA забезпечує антиоксидантний захист як від середньохвильового ультрафіолетового випромінювання (UVB),

with widely used ingredients for correcting melanogenesis processes [34]. It is crucial that patients using skin-lightening products are informed about the risks of prolonged or excessive use, especially when such products are not regulated by law [3].

#### *Alternative treatments for hyperpigmentation*

The growing concern over the safety of chemical agents used for skin lightening has recently prompted the search for alternative molecules. Recent studies exploring effective skin lightening strategies have discovered new mechanisms and approaches targeting melanocytes. Notably, derivatives of ascorbic acid were developed over 40 years ago as the first ingredients used for skin lightening. Ascorbic acid (vitamin C) is utilized for the treatment of hyperpigmentation (melasma and Riehl's melanosis), including that caused by sunburn. It possesses antioxidant and lightening effects by inhibiting the polymerization of melanin intermediates and preventing the formation of persistent pigmentation. Among the components described in scientific publications and recommended for the treatment of skin hyperpigmentation are niacinamide, ascorbic acid derivatives, and azelaic acid [35]. Among all ascorbic acid derivatives, tetrahexyldecyl ascorbate (THDA) deserves special attention. This lipid-soluble form of vitamin C offers significant advantages over water-based formulations. Firstly, THDA is stable even at  $\text{pH} < 5$ , allowing it to be combined with other cosmetic ingredients that have an acidic pH environment. Secondly, being lipid-soluble, THDA has superior skin penetration. Clinical data show that THDA achieves three times the penetration of pure vitamin C at the same concentration and outperforms water-soluble vitamin C derivatives by an order of magnitude in terms of distribution in deeper skin layers. *In vitro* studies also confirm that THDA can convert directly into ascorbic acid within the skin. Thirdly, THDA offers antioxidant protection against both UVB and

так і від довго- хвильового ультрафіолетового випромінювання (UVA), збільшує синтез колагену (навіть більш ефективно, ніж чиста аскорбінова кислота) і впливає на ефект освітлення шкіри, зменшуючи меланогенез більш ніж на 80 % у клітинних культурах меланому людини [36-38]. У ряду ефективних засобів також слід згадати арбутин, що має здатність пригнічувати активність ферменту тирозину, запобігає дозріванню меланосом і впливає на процес пігментації. У рандомізованому відкритому дослідженні було встановлено, що місцеве застосування арбутину виявилось ефективним у зменшенні пігментації в осіб з мелазмом [39].

Ретиноїди є ще одними місцевими засобами для лікування пігментних розладів, ефективних як у комбінації з іншими компонентами, так і в якості монотерапії. Ці сполуки структурно і функціонально подібні до вітаміну А та можуть успішно використовуватись в освітленні шкіри. Механізм освітлення реалізується шляхом модуляції клітинної проліферації та завдяки активним протизапальним властивостям ретиноїдів [40, 41].

Гідроксипінаколону ретиноат (Hydroxypinacolone Retinoate, HPR) є найновішим представником у сімействі ретиноїдів. Поширеною назвою HPR є Granactive Retinoid. Його реалізують у вигляді 10 % активної речовини та 90 % розчинника під назвою диметилісорбід. Якщо продукт містить вказівку у складі 2 % Granactive Retinoid, це відповідає 0,2 % гідроксипінаколону ретиноату та 1,8 % диметилісорбіду в списку інгредієнтів. За хімічною формулою – це ефір, який безпосередньо зв'язаний з ретиноєвою кислотою. Варто врахувати, що єдиним активним інгредієнтом, який клітини шкіри можуть безпосередньо включати в метаболізм, є ретиноєва кислота. Інші форми ретиноїдів повинні бути перетворені біохімічними механізмами, однак це не стосується HPR. Granactive Retinoid безпосередньо зв'язується з ретиноїдними рецепторами клітин шкіри. Згідно з даними інструментальних досліджень, 24 годинний оклюзійний пластр з 0,5 % HPR призводить до значно меншого подразнення шкіри, ніж 0,5 % ретинолу [42-44]. Granactive Retinoid – це концентрована безводна формула, яка містить 10 % пінаколілового ефіру транс-ретиноєвої кислоти і є однією з найбільш біодоступних форм вітаміну А. Дана форму-

UVA radiation, enhances collagen synthesis (more effectively than pure vitamin C), and reduces melanogenesis by over 80% in cultured human melanoma cells [36–38]. Another effective agent worth noting is arbutin, which inhibits the activity of tyrosinase enzyme, prevents melanosome maturation, and regulates pigmentation. A randomized open-label trial found that topical application of arbutin was effective in reducing pigmentation in patients with melasma [39].

Retinoids are another class of topical agents effective in treating pigmentation disorders, both as monotherapy and in combination. These compounds are structurally and functionally similar to vitamin A and have proven skin-lightening efficacy. The mechanism of action involves modulation of cellular proliferation and strong anti-inflammatory properties [40, 41].

Hydroxypinacolone retinoate (HPR), commonly known as Granactive Retinoid, is the latest addition to the retinoid family. It is typically formulated as 10 % active ingredient and 90 % solvent (dimethyl isosorbide). Thus, a product labeled as containing 2 % Granactive Retinoid corresponds to 0.2 % HPR and 1.8 % dimethyl isosorbide. Chemically, HPR is an ester directly bonded to retinoic acid. It is important to note that retinoic acid is the only active ingredient that skin cells can directly metabolize. Other forms of retinoids must undergo biochemical conversion to become active, however, this does not apply to HPR. Granactive Retinoid binds directly to the retinoid receptors in skin cells, bypassing the need for metabolic transformation. Instrumental studies have shown that a 0.5 % HPR occlusive patch causes significantly less skin irritation than 0.5 % retinol after 24 hours [42–44]. Granactive Retinoid is a concentrated anhydrous formula that delivers 10 % of the pinacolyl ester of trans-retinoic acid, making it one of the most bioavailable forms of vitamin A. This formulation has shown favorable results in reducing UV-induced skin damage, which is highly relevant in the context of melanogenesis dis-

ла демонструє позитивні результати в зменшенні наслідків пошкодження шкіри, викликаного ультрафіолетом, що актуально при розладах меланогенезу [45]. Ефективне та безпечне лікування гіперпигментації є перспективною областю досліджень, яка постійно розвивається і вивчає нові методи лікування дисхромії та можливості впливу на синтез пігменту в шкірі [46].

**Висновок.** Порушення пігментації шкіри є наслідком соматичних захворювань та представляє достатньо серйозну медичну та естетичну проблему. Найпоширенішими причинами порушення процесів меланогенезу є мелазма та постзапальна гіперпигментація. Для лікування процесу патологічної пігментації шкіри використовують препарати, що в основі своєї терапевтичної дії характеризуються впливом на синтез пігменту в шкірі. Гідрохінон, який використовується для лікування гіперпигментації та належить до групи інгібіторів тирозинази, заборонений у країнах Європи та в Україні з огляду на профіль безпечності (дозволений для використання тільки в системах для штучних нігтів у концентрації 0,02 %), згідно Регламенту Європейського Союзу (ЄС) № 1223/2009 та Технічного регламенту безпечності косметичної продукції. Розробка та застосування альтернативних речовин, які ефективно та безпечно здатні корегувати процеси синтезу меланіну, є пріоритетним напрямком досліджень у питанні догляду за шкірою з гіперпигментацією.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

orders [45]. The development of effective and safe treatments for hyperpigmentation remains a promising and rapidly evolving area of research, with new therapeutic options and mechanisms continually being explored [46].

**Conclusion.** Skin pigmentation disorders, often secondary to somatic diseases, pose a significant medical and aesthetic concern. The most common causes of dysregulated melanogenesis include melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. Treatment of pathological skin pigmentation typically involves agents that affect melanin synthesis. Hydroquinone, a well-established tyrosinase inhibitor used in hyperpigmentation therapy, has been banned in European countries and in Ukraine due to its safety profile. Its use is limited to artificial nail systems at concentrations up to 0.02 %, in accordance with EU Regulation No. 1223/2009 and the Ukrainian Technical Regulation on Cosmetic Products Safety. The development and use of alternative substances that can safely and effectively modulate melanin synthesis is a priority direction in research for managing hyperpigmented skin.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Alexis AF, Sergay AB, Taylor SC. Common dermatologic disorders in skin of color: a comparative practice survey. *Cutis*. 2007 Nov;80(5):387–94. PMID: 18189024.
2. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory hyperpigmentation: epidemiology, clinical presentation, pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Aug;19(4):489–503. DOI:10.1007/s40257-017-0333-6.
3. Papadavid E, Giannopoulos L. Skin lightening agents (skin bleaching agents). In: *European Handbook of Dermatological Treatments*. 2023:1607–13. DOI:10.1007/978-3-031-15130-9\_141.
4. Sofen B, Prado G, Emer J. Melasma and post inflammatory hyperpigmentation: management update and expert opinion. *Skin Therapy Lett*. 2016 Jan;21(1):1–7. PMID: 27224897.
5. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2017;7(3):305–18. DOI:10.1007/s13555-017-0194-1.
6. Jo HY, Kim CK, Suh IB, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*. 2009;36(1):10–6. DOI:10.1111/j.1346-8138.2008.00579.x.
7. Achar A, Rathi S. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*. 2011;56(4):380–2. DOI:10.4103/0019-5154.84722.
8. Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(12):1533–7. DOI:10.1111/j.1468-3083.2011.04337.x.
9. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(5):463–5. PMID: 18505139.
10. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Nov;24(11):1312–6. DOI:10.1111/j.1468-3083.2010.03638.x.

11. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2014 Sep;171(3):588–94. DOI:10.1111/bjd.13059.
12. Hoque F, McGrath J, Shaude SE. Melasma (Chloasma): Pathogenesis and Treatment. *J Biotechnol Biomed*. 2022;5(4). DOI:10.26502/jbb.2642-91280064.
13. Stephens TJ, Babcock M, Bucay V, et al. Split-face Evaluation of a Multi-ingredient Brightening Foam Versus a Reference Control in Women with Photodamaged Facial Skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(10):24–8. PMID: 30519376.
14. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Jul;3(7):20–31. PMID: 20725554.
15. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Br J Dermatol*. 2013;169(Suppl 3):41–56. DOI:10.1111/bjd.12536.
16. Chen HW, Chou YS, Young TH, et al. Inhibition of melanin synthesis and melanosome transfer by chitosan biomaterials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020 May;108(4):1239–50. DOI:10.1002/jbm.b.34472.
17. Schwartz C, Jan A, Zito PM. Hydroquinone. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Updated 2023 Aug 22. PMID: 30969515.
18. Banodkar PD, Banodkar KP. History of hydroquinone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88:696–9. DOI:10.25259/IJDVL\_657\_2021.
19. Enguita JF, Leitão AL. Hydroquinone: environmental pollution, toxicity, and microbial answers. *Biomed Res Int*. 2013;2013:542168. DOI:10.1155/2013/542168.
20. United States Food and Drug Administration. Skin Bleaching Drug Products for Over-the-Counter Product Use; Proposed Rule. 2006. Report No.: 1978N-0065.
21. United States Food and Drug Administration. Hydroquinone Studies Under the National Toxicology Program (NTP) [Internet]. 2010 [cited 2025 Jul 15]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm203112.htm>
22. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Aug;20(7):781–7. DOI:10.1111/j.1468-3083.2006.01670.x/
23. US Food and Drug Administration. FDA works to protect consumers from potentially harmful OTC skin lightening products [Internet]. 2022 [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://www.fda.gov/>
24. Кабінет Міністрів України. Постанова від 20 січня 2021 р. № 65 «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію» [Internet]. 2021 [цит. 2025 Лип 15]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>. [Cabinet of Ministers of Ukraine. Resolution of January 20, 2021 No. 65 “On Approval of the Technical Regulations for Cosmetic Products” [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 15]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>]
25. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 17.07.2024 № 1247 "Про затвердження методичних рекомендацій із застосування Технічного регламенту на косметичну продукцію..." [Internet]. 2024 [цит. 2025 Лип 15]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1247282-24#Text>. [Ministry of Health of Ukraine. Order of 17.07.2024 No. 1247 "On approval of methodological recommendations for the application of the Technical Regulations for cosmetic products..." [Internet]. 2024 [cited. 2025 Jul 15]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1247282-24#Text>.]
26. Obagi Ukraine. Skin Discoloration Collection [Internet]. [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://obagi.ua/collections/skin-discoloration/>
27. ZO Skin Health Ukraine. Hyperpigmentation products [Internet]. [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://zoskinhealth.com.ua/shop/hyperpigmentation>
28. TNN Estetgroup. Derma Pigment Bleaching Fluid – 2 % Hydroquinone [Internet]. [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://tnn-estetgroup.com.ua/ua/derma-pigment-bleaching-fluid-otbelivajuschij-fljuid-2-gidroxinon>
29. Allure Beauty. True Tone Bleaching Cream 30 ml [Internet]. [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://ua.allurebeauty.eu/product/true-tone-bleaching-cream-30-ml>
30. Choukem SP, Efié DT, Djioque S, Kaze FF, Mboue-Djiekia Y, Boudjeko T, et al. Effects of hydroquinone-containing creams on capillary glycemia before and after serial hand washings in Africans. *PLoS One*. 2018 Aug 28;13(8):e0202271. DOI:10.1371/journal.pone.0202271.
31. Torok HM, Jones T, Rich P, Smith S, Tschen E. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05 %, fluocinolone acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment for melasma. *Cutis*. 2005 Jan;75(1):57-62.
32. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022 Jun;61(6):675-684. DOI: 10.1111/ijd.15878.
33. Artz C, Masood M, Mohammad TF. Diffuse Facial Leukoderma Secondary to Localized Use of Hydroquinone. *Cureus*. 2024 Aug 25;16(8):e67751. DOI: 10.7759/cureus.67751.
34. Bandara M, Liyanage A. Nail Discoloration Following the Chronic Use of Skin-Depigmenting Creams. *Cureus*. 2024 Aug 25;16(8):e67770. DOI: 10.7759/cureus.67770.
35. Maeda K. Timeline of the Development of Skin-Lightening Active Ingredients in Japan. *Molecules*. 2022 Jul 26;27(15):4774. DOI: 10.3390/molecules27154774.
36. Stamford NP. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosmet Dermatol*. 2012 Dec;11(4):310-7. DOI: 10.1111/jocd.12006.
37. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002 Mar;28(3):231-6. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2002.01129.x.
38. Hiatt AN, Ferruzzi MG, Taylor LS, Mauer LJ. Deliquescence Behavior and Chemical Stability of Vitamin C Forms (Ascorbic Acid, Sodium Ascorbate, and Calcium Ascorbate) and Blends. *International Journal of Food Properties*. 2011;14(6):1330–48. <https://doi.org/10.1080/10942911003650338>.
39. Rathore G, Das K, Landau M, Verner I, Kassir M, Galadari HI, et al. Clinical Assessment, Diagnosis, and Management of Infraorbital Wrinkles and Pigmentation. *Dermatol Clin*. 2024 Jan;42(1):79–88. DOI: 10.1016/j.det.2023.07.005.
40. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Jul;3(7):20–31. PMID: 20725554.
41. Riahi R, Bush A, Cohen PR. Topical retinoids: therapeutic mechanisms in the treatment of photodamaged skin. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:265–76. DOI: 10.1007/s40257-016-0185-5.

42. Ruth, N, Mammone T. 1310 Anti-aging effects of retinoid hydroxypinacolone retinoate on skin models. May 2018 Journal of Investigative Dermatology 138(5): S223 DOI:10.1016/j.jid.2018.03.1327.
43. Veraldi S, Barbareschi M, Guanziroli E, Bettoli V, Minghetti S, Capitano B, Sinagra JL, Sedona P, Schianchi R. Treatment of mild to moderate acne with a fixed combination of hydroxypinacolone retinoate, retinol glycospheres and papain glycospheres. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2015 Apr;150(2):143–7. PMID: 25876142.
44. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Ricci M, Bertoldi AM, Virgili A. Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2017 Feb;152(1):13–17. DOI: 10.23736/S0392-0488.16.05201-9.
45. Granactive Retinoid [Internet]. UL Prospector. Available from: <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/4034/115827/Granactive-Retinoid>.
46. Moolla S, Miller-Monthrope Y. Dermatology: how to manage facial hyperpigmentation in skin of colour. Drugs Context. 2022 May 31;11:2021-11-2. DOI: 10.7573/dic.2021-11-2.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Головащенко Ганна Вікторівна** – науковий співробітник відділу наукових основ аналізу ризику хімічних факторів Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. Email: [anita66medved@gmail.com](mailto:anita66medved@gmail.com). ORCID: 0009-0000-8250-6846.

**Hanna Holovashchenko** – Researcher at the Department of Scientific Foundations of Chemical Risk Analysis of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony str, 03127, Kyiv, Ukraine. Email: [anita66medved@gmail.com](mailto:anita66medved@gmail.com). ORCID: 0009-0000-8250-6846.

**Басанець Анжела Володимирівна** – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, заступник директора з наукової роботи Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. Email: [a\\_basanets@meta.ua](mailto:a_basanets@meta.ua). ORCID 0000-0002-9229-9761.

**Anzhela Basanets** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Deputy Director for Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID 0000-0002-9229-9761.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВНЕСОК КОЖНОГО АВТОРА / INFORMATION ON CONTRIBUTION OF EACH AUTHOR

Г.В. Головащенко / Н. Holovashchenko <sup>A, B, C, D, E</sup>

А.В. Басанець / А. Basanets <sup>B, C, D, F, G</sup>

*A – концепція роботи і дизайн; B – проведення досліджень; C – аналіз, попередня підготовка; D – програмне забезпечення, статистичний аналіз; E – написання статті; F – редагування; G – фінальне схвалення статті.*

*Стаття надійшла до редакції 15.01.2025 р.*

*Дата рецензування 20.09.2025 р.*

*Дата публікації (оприлюднення) 22.12.2025 р.*

*The article was received by the editorial office on January 15, 2025*

*Review date September, 20, 2025*

*Publication date December, 22, 2025*