

О.М. Важнича*, О.Є. Балюк, Н.М. Дев'яткіна, Н.О. Власенко, С.В. Ковальов, Н.О. Боброва 

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШКІРИ Й МІСЦЕ АНТИОКСИДАНТІВ У ЇХ ЛІКУВАННІ

Полтавський державний медичний університет

вул. Шевченка, 23, Полтава, 36011, Україна

Poltava State Medical University

Shevchenko str., 23, Poltava, 36011, Ukraine

*e-mail: vazhnichaya@ukr.net

*Цитування: Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 3. С. 68-81**Cited: Medicni perspektivi. 2025;30(3):68-81***Ключові слова:** оксидативний стрес, антиоксидант, шкіра, захворювання, лікування**Key words:** oxidative stress, antioxidant, skin, disease, treatment

Реферат. Оксидативний стрес при захворюваннях шкіри й місце антиоксидантів у їх лікуванні. Важнича О.М., Балюк О.Є., Дев'яткіна Н.М., Власенко Н.О., Ковальов С.В., Боброва Н.О. Усе більше доклінічних і клінічних досліджень вказує на вирішальну роль оксидативного стресу в патогенезі шкірних захворювань. Це стало підставою для аналізу сучасних даних літератури стосовно оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в шкірі в нормі та при дерматологічних захворюваннях, а також щодо застосування антиоксидантів для керування цією патологією. Мета дослідження – провести огляд сучасної літератури стосовно оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в шкірі й проаналізувати можливості застосування антиоксидантів при захворюваннях шкіри. Пошук літературних джерел за 2005-2025 роки здійснювали в біометричній пошуковій системі PubMed за термінами: «оксидативний стрес», «антиоксидант», «шкіра», «захворювання шкіри» «місцеве лікування», « α -токоферол», «аскорбінова кислота», «поліфенол», «кверцетин», «коензим Q 10», «ресвератрол», «N-ацетилцистеїн», а також за словосполученнями на їх основі. Критеріями включення були: документ англійською мовою; видання в період 2005-2025 років; відповідність пошуковим запитам; доступність повного тексту статті. Критерії виключення становили: випадок з практики; матеріали конференції; публікація, що не відповідає меті огляду; відсутність повного тексту, дублювання в результатах пошуку за різними запитами, відображення шкірних проявів системного захворювання або інфекції. Максимальна кількість літературних джерел була виявлена за запитом «оксидативний стрес – антиоксидант – шкіра» ($n=3076$). Після систематизації відібраних документів бібліографічними та аналітичними методами залишилось 115 найбільш ревалентних джерел. Показано, що постачальниками активних форм кисню (АФК) в шкірі є процеси, які відбуваються в кератиноцитах, фібробластах і гематогенних клітинах. Багато антиоксидантів елімують АФК у шкірі: разом із супероксиддисмутазою діють каталаза, глутатіонпероксидаза, неферментативні антиоксиданти. Порушення балансу між АФК та потужністю антиоксидантного захисту, тобто оксидативний стрес, супроводжує контактний дерматит, кропив'янку, atopічний дерматит, псоріаз, злоякісні пухлини шкіри, фотостаріння, вітиліго. Описаний внесок ключових природних антиоксидантів (аскорбінової кислоти, α -токоферолу, ретиноїдів, коензиму Q10, ресвератролу, селену та поліфенолів) у догляд за шкірою, однак існує лише невелика кількість доказових досліджень, які б обґрунтовували дозування та показання до їх застосування в дерматології. Синтетичні антиоксиданти представлені практично одним N-ацетилцистеїном при лікуванні токсичного епідермального некролізу, синдрому гіперчутливості до ліків, іхтіозу, контактного та atopічного дерматиту та низки інших захворювань. Місцеве застосування антиоксидантів ускладнюється пошуком адекватної лікарської форми, у якій вирішальною є стабілізація речовини з антиоксидантними властивостями, а також її абсорбція, здатність досягати цільової тканини в активній формі та залишатися там достатньо довго, що вирішується застосуванням нових способів доставки ліків, зокрема на основі нанотехнологій. Отже, зміни окисно-відновного балансу широко представлені при дерматозах, і використання антиоксидантів може мати велике значення, якщо вони призначаються раціонально. Вочевидь доцільним є комбінування антиоксидантів та ширше впровадження в практику синтетичних антиоксидантів.

Abstract. Oxidative stress in skin diseases and the role of antioxidants in their treatment. Vazhnichaya E.M., Baliuk O.Ye., Deviatkina N.M., Vlasenko N.O., Kovalev S.V., Bobrova N.O. More and more preclinical and clinical studies indicate the crucial role of oxidative stress in the pathogenesis of skin diseases. This became the basis for the

analysis of current literature data on oxidative stress and antioxidant protection in the skin in the norm and dermatological diseases, as well as on the antioxidants use to manage this pathology. The aim of the study was to review the current literature on oxidative stress and antioxidant protection in the skin and to analyze the possibilities of using antioxidants in skin diseases. The search for literature sources for 2005-2025 was carried out in the biometric search engine PubMed using the terms: "oxidative stress", "antioxidant", "skin", "skin disease", "topical treatment", "α-tocopherol", "ascorbic acid", "polyphenol", "quercetin", "coenzyme Q10", "resveratrol", "N-acetylcysteine", as well as word combinations based on them. The inclusion criteria were: a document in English; publication in the period 2005-2025; compliance with search queries; availability of the article full text. The exclusion criteria were: a case from practice; conference proceedings; a publication that does not meet the purpose of the review; lack of full text, reflection of skin manifestations of a systemic disease or infection. The maximum number of literature sources was found for the query "oxidative stress – antioxidant – skin" (n=3076). After systematizing the selected documents using bibliographic and analytical methods, 115 of the most relevant sources remained. It was shown that the suppliers of reactive oxygen species (ROS) in the skin are processes that occur in keratinocytes, fibroblasts, and hematogenous cells. Many antioxidants eliminate ROS in the skin, they act together with superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and non-enzymatic antioxidants. Disruption of the balance between ROS and the power of antioxidant protection, i.e. oxidative stress, accompanies contact dermatitis, urticaria, atopic dermatitis, psoriasis, malignant skin tumors, photoaging, and vitiligo. The contribution of key natural antioxidants (ascorbic acid, α-tocopherol, retinoids, coenzyme Q10, resveratrol, selenium, and polyphenols) to skin care has been described, but there was only a small number of evidence-based studies that would justify the dosage and indications for their use in dermatology. Synthetic antioxidants are represented by almost one N-acetylcysteine in the treatment of toxic epidermal necrolysis, drug hypersensitivity syndrome, ichthyosis, contact and atopic dermatitis and some other diseases. The topical use of antioxidants is complicated by the search for an adequate dosage form, in which the stabilization of a substance with antioxidant properties is crucial, as well as its absorption, the ability to reach the target tissue in an active form and remain there for a long enough time, which is solved by the use of new methods of drug delivery, in particular based on nanotechnology. Thus, changes in the redox balance are widely represented in dermatoses, and the use of antioxidants can be of great importance if they are prescribed rationally. Obviously, it is advisable to combine antioxidants with each other and to introduce synthetic antioxidants more widely into practice.

Шкіра, найбільший життєво важливий орган людського тіла, забезпечує першу лінію захисту від зовнішнього біологічного та небіологічного впливу, і через посилення антропогенної діяльності, включаючи індустріалізацію та забруднення довкілля, останніми десятиліттями спостерігається збільшення частоти шкірних захворювань, таких як злоякісні пухлини, дерматити та псоріаз [1]. Все більше доклінічних і клінічних досліджень вказує на вирішальну роль оксидативного стресу в патогенезі та ускладненнях шкірних захворювань [2].

У здоровій шкірі практично всі типи клітин виробляють активний кисень і реактивний азот [3]. Ці вільні радикали є незамінними ефекторами гомеостатичних шляхів, що ведуть до проліферації, диференціювання, старіння та смерті клітин шкіри [4, 5]. Підтримка клітинної цілісності, а також усіх імунних механізмів, як вроджених, так і специфічних, уключає низку реакцій, унаслідок яких утворюються активні форми кисню (АФК), які можуть швидко змінювати молекули, що лежать в основі шкірного гомеостазу [6, 7]. Базальний рівень оксидативного стресу зазнає змін при патологічних процесах у шкірі, що описано у хворих та підтверджено експериментами з відтворення дерматологічної патології в лабораторних тварин [8]. З цієї точки зору, лікарські засоби антиоксидантної дії мають бути включені в стратегії лікування захворювань шкіри, щоб

ефективно й безпечно досягти терапевтичного ефекту. Хоча існує чимало косметичних продуктів з антиоксидантами для догляду за шкірою та профілактики, перелік лікарських форм антиоксидантів для потреб дерматології залишається обмеженим, а доказово обґрунтовані рекомендації щодо їх призначення відсутні. Це стало підставою для аналізу сучасних даних літератури стосовно оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в шкірі в нормі та при дерматологічних захворюваннях, а також щодо застосування антиоксидантів для керування цими захворюваннями.

Мета дослідження – провести огляд сучасної літератури стосовно оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в шкірі й проаналізувати можливості застосування антиоксидантів при захворюваннях шкіри.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Готуючи огляд літератури, керувались вимогами Комітету з видавничої етики (Committee on Publication Ethics, COPE) (<https://publicationethics.org/guidance?f%5B0%5D=type%3A21&page=0>) та окремими рекомендаціями щодо Переважних елементів звітності для систематичних оглядів і метааналізів (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, PRISMA) (<https://www.prisma-statement.org/>). Можливість оприлюднення результатів огляду літератури з питань оксидативного стресу та

антиоксидантів при захворюваннях шкіри була засвідчена комісією з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 235 від 20.02.2025 року).

Пошук літературних джерел здійснювали протягом 2021-2025 років у PubMed – біомедичній пошуковій системі, створеній Національним центром біотехнологічної інформації США, яка надає доступ відразу до декількох баз даних наукової періодики, з яких ключовою вважається MEDLINE, що містить понад 30 мільйонів цитувань [9]. Глибина пошуку – з 2005 року до 2025 року. Пошук проводили за термінами MeSH (Medical SubjectHeadings): «оксидативний стрес», «антиоксидант», «шкіра», «захворювання шкіри» «місцеве лікування», « α -токоферол», «аскорбінова кислота», «поліфенол», «кверцетин», «коензим Q10», «ресвератрол», «N-ацетилцистеїн», а також за словосполученнями на їх основі. Критеріями включення були: документ англійською мовою; видання в період 2005-2025 років; відповідність пошуковим запитам; доступність повного тексту статті. Критерії виключення становили: випадок з практики; матеріали конференції; публікація, що не відповідає меті огляду; відсутність повного тексту, відображення шкірних проявів системного захворювання або інфекції.

Максимальна кількість літературних джерел була виявлена за запитом «оксидативний стрес – антиоксидант – шкіра» ($n=3076$). Після систематизації відібраних документів бібліографічними та аналітичними методами, зокрема після видалення дублюючих результатів за різними запитами, залишилось 115 найбільш ревалентних джерел.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Генерація активних форм кисню та антиоксидантний захист нормальної шкіри

Показано, що постачальниками АФК в шкірі є кілька процесів, які відбуваються як у кератиноцитах і фібробластах, так і в гематогенних клітинах шкіри. Зокрема, супероксид-аніон радикал переважно синтезується двома ферментами – НАДФН-оксидазою та ксантиноксидазою. Нейтрофіли й макрофаги виявляють сильну активність НАДФН-оксидази під час запалення й утворюють у шкірі велику кількість зазначеного радикала [10, 11]. Він згубний для патогенів, однак може пошкоджувати ендотелій судин [12, 13]. Експресія НАДФН-оксидази була також виявлена в епідермальних кератиноцитах [14] і фібробластах шкіри [15]. Невелика кількість супероксид-аніон радикала, що виробляється цими клітинами, регулює диференціацію та/або проліферацію епідермальних кератиноцитів і фібробластів. Водночас аномальна

активність НАДФН-оксидази пов'язана з широким спектром шкірних захворювань, старінням шкіри і канцерогенезом [16].

Ксантиноксидаза є ще одним ферментом, який виробляє супероксид-аніон радикал. Вона експресується в епідермальних кератиноцитах і ендотеліальних клітинах [10]. Описано, що різні стимули спричиняли підвищення активності цього ферменту, включаючи ішемію-реперфузію шкірного клаптя і світлове опромінення [10]. Крім того, ксантиноксидаза активується при запаленні шкіри, викликаному стимуляцією toll-подібних рецепторів, що свідчить про те, що вона та нею індуковані вільні радикали беруть участь у вродженому імунітеті шкіри.

Оскільки вільні радикали кисню є високоактивними та нестабільними, їх безпосередня роль у шкірі залишається незрозумілою. Однак вільні радикали кисню надалі викликають утворення відносно стабільних окиснювачів, включаючи 4-гідрокси-2-ноненал і малоновий діальдегід (МДА), які змінюють структуру білків, індукують апоптоз і регулюють вивільнення запальних цитокінів. Показано, що пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) індукує експресію фактора росту ендотелію судин у кератиноцитах та фібробластах шкіри людини, як і активація NO-синтази [17, 18].

Багато антиоксидантів елімінують АФК в шкірі: разом із СОД діють каталаза і глутатіонпероксидаза, неферментативні антиоксиданти [19]. В епідермісі активність СОД і каталази поступово зменшується в напрямку до поверхні шкіри [8].

Супероксиддисмутаза (СОД) є єдиним ферментом, який елімінує супероксид-аніон радикал у живому організмі [20]. Вона відіграє ключову роль в антиоксидантному захисті клітин і наявна в кератиноцитах і фібробластах [10]. В епідермісі й дермі ідентифіковано три форми СОД, які містять різні метали (Cu, Zn і Mn), включаючи Cu/Zn-СОД, Mn-СОД і позаклітинну СОД [21].

Наявність значної кількості каталази в епідермісі захищає шкіру від пошкодження пероксидом водню, що утворюється СОД або пероксидами навколишнього середовища [22].

Глутатіонпероксидаза – селенвмісний фермент, який каталізує знешкодження гідропероксидів ліпідів і пероксиду водню за рахунок відновленого глутатіону [23]. Вона експресується в тканинах, де виявляється СОД, включаючи шкіру, а підтримання нормального рівня цього ферменту в шкірі разом із СОД зменшує запалення та сприяє загоєнню пошкодженої шкіри [24].

У життєздатному шарі епідермісу у великій кількості наявні не тільки СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза, а й α -токоферол. Позаклітинний

простір епідермісу та дерми містить велику кількість низькомолекулярних антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота, сечова кислота та глутатіон. У зовнішньому ороговілому шарі епідермісу виявлені глутатіон, аскорбінова кислота, сечова кислота, α -токоферол, сквален і коензим Q10, розподілені в градієнті з найвищою концентрацією в найглибших шарах ороговілої оболонки [5].

У шкірі можуть накопичуватись каротиноїди, відомі своїми антиоксидантними властивостями, високою здатністю гасити синглетний кисень і вловлювати пероксильні радикали [25]. Сполуки, які були виявлені в шкірі, включали бета-каротин, лікопін, зеаксантин, лютеїн [26, 27, 28].

Рівень аскорбінової кислоти в шкірі вищий, ніж у плазмі, що вказує на її накопичення в шкірі, особливо в епідермісі, де концентрація може бути

вп'ятеро вищою, ніж у дермі [29]. Крім антиоксидантної дії, зазначають важливу роль аскорбінової кислоти в синтезі колагену й підтриманні морфології сполучної тканини та формуванні шкірного бар'єру [30].

Аскорбінова кислота також виступає фактором, який відновлює токоферил і підтримує пул токоферолу [31]. Концентрація α -токоферолу в епідермісі значно вища, ніж у дермі, з найвищим рівнем у найглибшому шарі *stratum corneum* та в секреті сальних залоз, захищаючи ліпідні структури шкіри [8].

Узагальнення літературних даних щодо локалізації основних ферментів, які генерують АФК, та ферментативних і неферментативних факторів антиоксидантного захисту в шкірі, наведене на рисунку 1.

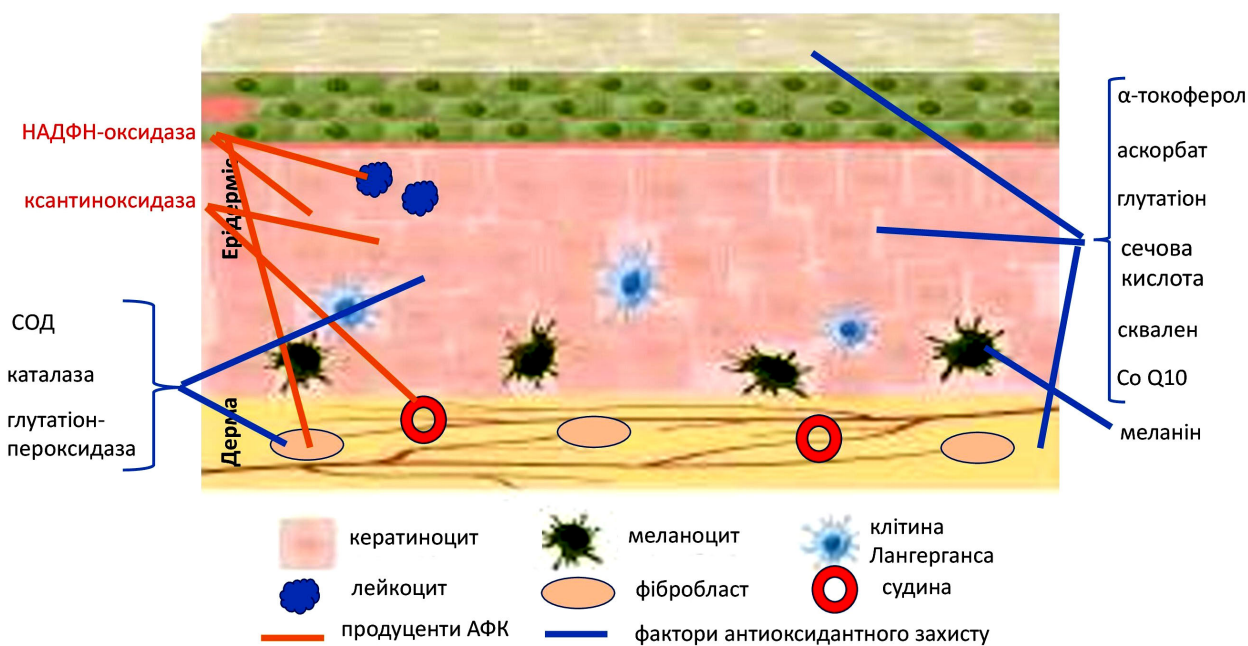


Рис. 1. Локалізація ферментів-продуцентів АФК, антиоксидантних ферментів та низькомолекулярних антиоксидантів у клітинах і позаклітинному матриксі шкіри [5, 8, 10, 11, 14, 15, 19, 22, 24, 29]

Оксидативний стрес при захворюваннях шкіри

Порушення балансу між продукцією АФК та потужністю антиоксидантного захисту, тобто оксидативний стрес, супроводжує багато захворювань шкіри. Аномальна продукція АФК була виявлена в шкірі пацієнтів з контактним дерматитом, коли домінуючими джерелами АФК були мієлопероксидаза та НАДФН-оксидаза в уражених контактним дерматитом ділянках шкіри [32]. Органічні контактні сенсibilізатори індукували продукцію АФК і супутнє розщеплення компонентів позаклітинного матриксу

шкіри до прозапальних низькомолекулярних фрагментів [33].

Сучасні дані свідчать про наявність посиленої продукції АФК при кропив'янці [34]. Рівні МДА в сироватці крові були значно вищими в пацієнтів з гострою кропив'янкою, а рівень білкових карбонілів – нижчим порівняно з таким в осіб контрольної групи [35]. Водночас інші дослідники не спостерігали істотних відмінностей в активності антиоксидантних ферментів у плазмі чи еритроцитах між пацієнтами з кропив'янкою та здоровими особами [36], що робить роль

оксидативного стресу в патогенезі кропив'янки суперечливою [37].

В ураженнях шкіри пацієнтів з atopічним дерматитом спостерігали щільну інфільтрацію лімфоцитами, моноцитами та еозинофілами, з якими пов'язують продукцію АФК і підвищені маркери оксидативного стресу при цьому захворюванні [38]. Пацієнти з atopічним дерматитом були більш схильні до оксидативного стресу, ніж контрольна група, що підтверджувалось збільшенням вмісту МДА та зниженням рівнів антиоксидантів [39]. На користь оксидативних механізмів у патогенезі atopічного дерматиту свідчить і той факт, що антиоксиданти поліпшують функцію епідермального бар'єру пацієнтів і покращують їхні лабораторні показники [40, 41].

Надмірне вироблення цитокінів епідермальними кератиноцитами та активація нейтрофілів і лімфоцитів в уражених ділянках шкіри при псоріазі призводить до утворення великої кількості АФК, про яке свідчить підвищення біомаркерів оксидативного стресу в пацієнтів із псоріазом [42, 43]. При цьому АФК посилюють утворення ліпідних медіаторів: продуктів ПОЛ, ендоканабіноїдів та простагландинів, що модулює імунну відповідь і підтримує запалення [44].

Оксидативні механізми виявлені також в основі розвитку злоякісних пухлин шкіри (карциноми та меланоми). Вони залучені до всіх стадій канцерогенезу, а саме до ініціації, стимулювання та прогресування [45, 46]. Пухлинні клітини мають посилений антиоксидантний захист, що може зумовлювати їх стійкість до хіміо- та радіотерапії. Зокрема, описано, що клітини меланоми демонструють підвищену активність СОД і каталази, мають високий рівень відновленого глутатіону [47].

Нині роль АФК у канцерогенезі розглядають двояко. Надмірне виробництво АФК може сприяти утворенню та розвитку меланоми завдяки прямій індукції пошкодження ДНК і мутагенезу. Вони також можуть сприяти розвитку меланоми та інших пухлин шляхом модуляції сигнальних шляхів і факторів транскрипції, таких як ядерний фактор κB (NF- κB). Активація NF- κB , у свою чергу, може стимулювати прогресування меланоми шляхом антиапоптозних ефектів та створення запального мікрооточення. Однак, з іншого боку, АФК здатні інгібувати активацію NF- κB шляхом окиснення тіоредоксину, прямого окиснення гетеродимерів NF- κB і зниження зв'язування ДНК [48]. Це означає, що хоча гострий оксидативний стрес призводить до посилення активації NF- κB , тривале виробництво АФК може мати більш складні ефекти й за певних

умов активувати апоптоз, що може стати в нагоді в нових стратегіях лікування меланоми [49].

Старіння шкіри є однією з найбільш очевидних ознак старіння людини, й основним метаболічним порушенням у шкірі, що посилює старіння, є зміна окисного балансу [50]. У віковому старінні АФК виробляються переважно через клітинний окиснювальний метаболізм під час утворення АТФ із глюкози та є результатом мітохондріальної дисфункції [51]. Під час процесу старіння оксидативний стрес пояснюється як збільшенням виробництва АФК, так і зниженням рівня ферментативних і неферментативних антиоксидантів [50].

Активність каталази фібробластів шкіри з природним старінням знижується, а концентрація пероксиду водню зростає. Згодом активується матрична металопротеїназа-1, яка розриває дермальні колагенові фібрили [52]. Крім очевидного прояву структурних змін, протягом старіння шкіра поступово втрачає свої функціональні характеристики та регенеративний потенціал. Зокрема, відбувається порушення градієнта епідермального кальцію в шкірі, яка старіє, із супутньою зміною рогового шару епідермісу, яке призводить до зміни антиоксидантної здатності та зниження бар'єрної функції [53].

Фотостаріння зумовлене хронічним або багаторазовим впливом ультрафіолетового опромінення, яке в діапазоні 290-320 нм діє головним чином на кератиноцити; а в діапазоні 320-400 нм – на меланоцити та фібробласти [54, 55]. На додаток до виснаження антиоксидантних систем, ушкодження шкіри ультрафіолетом призводить до запалення, а активовані нейтрофіли в шкірі генерують АФК, які змінюють продукцію кератиноцитарних цитокінів [56, 57].

Було показано, що при фотостарінні синглетний кисень, що утворюється під час ультрафіолетового опромінення, та інші АФК безпосередньо пошкоджують ДНК і ліпіди епідермальних кератиноцитів і фібробластів шкіри, а також активують транскрипційні фактори, у результаті чого колагенові волокна руйнуються запальними цитокінами та ферментами [56]. Під час фотостаріння рецептор 2, активований протеазою (PAR-2), індукує запалення, пов'язане з АФК, через шлях серин/треонін кінази Akt-NF- κB із пригніченням FoxO6 [57]. Пігментацію при фотостарінні шкіри пов'язують зі стимулюванням синтезу меланіну супероксид-аніон радикалом та пероксидом водню, причому сам меланін відіграє роль прямого антиоксиданта й уловлювача вільних радикалів [58].

Вітиліго – поширене хронічне порушення пігментації, що характеризується ділянками втрати

пігменту. Серед гіпотез, запропонованих щодо патогенезу вітиліго, найбільш прийнятною залишається індукована оксидативним стресом імунна відповідь, яка призводить до загибелі меланоцитів. При оксидативному стресі АФК можуть індукувати автофагію завдяки активації антиоксидантного шляху ядерного фактора еритроїд 2, подібного 2, (Nrf2) меланоцитів і провокувати фероптоз [59].

Існують роботи щодо ролі оксидативного стресу та антиоксидантів у патогенезі аутоімунних захворювань шкіри, зокрема при вогнищевій алопеції [60, 61]. Описано, що рівні МДА й нітритів, а також активність ксантиноксидази були підвищені в сироватці крові цих пацієнтів, тоді як активність СОД була низькою [62, 63].

З оксидативним стресом пов'язане загоєння шкірної рани, яке являє собою динамічний процес з клітинними, гуморальними та молекулярними механізмами й має фази кровотечі, запалення, проліферації та ремоделювання [64, 65, 66]. Будь-яке порушення фаз ранового процесу призводить до повільного та (або) неправильного загоєння рани [67]. Багато аспектів загоєння ран вимагають балансу між оксидативним стресом й антиоксидантами [68]. АФК утворюються на кожній стадії ранового процесу: під час фази запалення нейтрофіли інфільтрують ділянку рани та генерують велику кількість супероксид-аніон радикала; кровотеча підвищує концентрацію заліза та індукує утворення гідроксилу та пероксинітрилу [69]. У пацієнтів зі шкірними ранами, що погано загоюються, посилення ПОЛ та напруження антиоксидантного захисту спостерігається не лише місцево, а й у крові [70].

У науковій періодиці обговорюються оксидативні механізми патогенезу й низки інших шкірних хвороб. Численні дослідження показали участь АФК у розвитку плоского лишая [71]. Було виявлено накопичення акролеїну, продукту ПОЛ, у шкірі пацієнтів з васкулітом дрібних судин, яке залежало від активності патологічного процесу [72, 73]. Подібний зв'язок був характерний і для себорейного дерматиту [74]. Клінічне дослідження з вивчення оксидативного стресу та антиоксидантної системи в пацієнтів з меланодермією показало значне порушення окисно-відновної рівноваги [75].

Наведені факти свідчать, що оксидативний стрес становить ланку патогенезу багатьох дерматологічних захворювань, яка ініціює та підтримує запалення, модулюючи сигнальні шляхи. Ці результати вказують на значний потенціал антиоксидантів у терапії захворювань шкіри.

Потенціал антиоксидантів у лікуванні захворювань шкіри

Більшість дерматологів погоджується, що антиоксиданти здатні сприяти збереженню здорової шкіри. Було доведено, що антиоксиданти з харчових продуктів можуть пом'якшити фотостаріння шкіри [76]. У цьому дослідженні автори показали, що особи старше 45 років, які споживали продукти з високою антиоксидантною здатністю, зазнали приблизно на 10% менше фотостаріння протягом 15 років, ніж ті, хто споживав продукти з низьким вмістом антиоксидантів.

Описаний внесок ключових антиоксидантів, зокрема аскорбінової кислоти, α -токоферолу, ретинолу, екстракту зеленого чаю, коензиму Q10, ресвератролу, селену та поліфенолів, у догляд за шкірою [77]. Наприклад, аскорбінова кислота запропонована для використання в косметичних продуктах проти старіння шкіри в комбінації з амінокислотами, необхідними в процесі синтезу колагену [78].

α -токоферол також є інгредієнтом багатьох косметичних засобів, однак існує лише невелика кількість контрольованих клінічних досліджень, які б обґрунтовували чітко визначені дозування та клінічні показання до його використання в дерматологічній практиці [79]. Водночас повідомлялось про ефективність дієтичних добавок з α -токоферолом і селеном для підтримання нормального стану шкіри та волосся [80] та призначення цього антиоксиданта як додаткової терапії при atopічному дерматиті [81].

Коензим Q10 – це жиророзчинна молекула, яка має вирішальне значення для виробництва клітинної енергії та антиоксидантної активності [82]. Його концентрація в шкірі знижується при ультрафіолетовому опроміненні, фотостарінні та віковому старінні шкіри. У дослідженнях *ex vivo* та *in vivo* застосування коензиму Q10 підвищувало рівень коензиму Q10 як на поверхні шкіри (тобто в роговому шарі), так і в глибоких шарах шкіри. Клінічно місцеве застосування продуктів, що містять коензим Q10, зменшувало ознаки старіння шкіри [83, 84]. Для подолання шкірного бар'єру та посилення проникнення коензиму Q10 у шкіру досліджують різні дермальні наноконпозиції: мікроемульсії, гідрофільний крем, гель [85, 86].

Природні поліфеноли, крім найвідомішого ефекту – антиоксидантного, чинять протизапальну, бактеріостатичну, протипухлинну дію, знижують ризик хронічних захворювань [87, 88]. Вони показали ефективність проти різних типів захворювань шкіри та волосся, як *in vitro*, так і *in vivo* за використання в місцевих і пероральних формах [89]. Доказові дані свідчать про те, що

поліфеноли зеленого чаю можуть бути ефективними в лікуванні аногенітальних бородавок; дані з обмеженою доказовістю вказують на те, що поліфеноли також можуть принести користь пацієнтам з алопецією, вульгарними вуграми, грибковими інфекціями, гіперпігментацією або фотостарінням шкіри [90]. Проводилося вивчення нутрицевтичних ефектів поліфенолів середземноморських рослин у фотозахисті шкіри, при atopічному дерматиті, псоріазі та хронічній кропив'янці, яке показало доцільність їх використання як допоміжної терапії цих дерматологічних захворювань [91]. Поліфеноли оливкової олії позитивно впливали на загоєння шкірної рани при діабеті за умов експерименту, сприяли відкладенню колагену, зменшенню інфільтрації лейкоцитами та зниженню ПОЛ, переключили макрофаги на протизапальний фенотип [92].

З огляду на роль оксидативного стресу в патогенезі atopічного дерматиту, антиоксиданти включали в стратегії управління цим захворюванням [93]. Автори досліджували екстракт, який містив зелений чай, багатий на поліфенольні антиоксиданти, щодо його впливу на сигнальні молекули запалення та посилення бар'єрної функції в культурах кератиноцитів людини, а також аналізували вплив цього комплексу природних речовин на тяжкість ураження, функцію епідермального бар'єру та свербіж у пацієнтів з atopічним дерматитом. Було встановлено, що досліджуваний засіб зменшує експресію запальних цитокінів у кератиноцитах і збільшує кількість бар'єрних молекул, а також послаблює свербіж, покращує бар'єрну функцію та гідратацію шкірних уражень у хворих [93].

Кверцетин відомий як біофлавоноїд, антиоксидант гетероциклічної структури, і як такий демонструє протизапальну, протиалергічну, антибактеріальну та противірусну дію [94]. Представлено дослідження, яке було зосереджене на ролі кверцетину в профілактиці та лікуванні дерматологічних захворювань, уключаючи захист від старіння та ультрафіолетового випромінювання, стимуляцію загоєння ран, зниження меланогенезу [95]. Кверцетин відповідав терапевтичним потребам, пов'язаним з atopічним дерматитом, завдяки протизапальній та антиоксидантній активності разом з прискоренням регенерації структур шкіри за допомогою шляхів мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) і NF-κB [96]. Установлено, що лікування кверцетином пригнічувало індуковану ультрафіолетом матриксну металопротеїназу-1 і циклооксигеназу-2 та запобігало деградації колагену в шкірі людини, а також виявляло інгібувальний ефект щодо

індукованого ультрафіолетовими променями білка-активатора 1, активності NF-κB та інших сигнальних молекул, викликаючи фотозахисну дію [97]. Кверцетин може бути використаний і при інфекційно-запальних захворюваннях шкіри, зокрема при акне, коли він пригнічує вироблення прозапальних цитокінів у клітинах, стимульованих *Propionibacterium acnes* і зменшує місцеву реакцію на введення цього патогену [98]. При місцевому застосуванні для профілактики й лікування захворювань шкіри проблему становить слабка розчинність кверцетину, що намагаються подолати створенням його нанотехнологічних лікарських форм [99].

Ресвератрол (3,4',5-тригідрокси-транс-стильбен), природний фітоалексин, відомий як потужний антиоксидант, здатний одночасно пригнічувати NF-κB і активувати сигнальний шлях Nrf2, пом'якшувати NF-κB-залежну прозапальну гіперцитокінемію [100, 101]. Про терапевтичний потенціал ресвератролу щодо зменшення запалення шкіри повідомлялося в дослідженнях псоріазу [102, 103]. На клітинних і тваринних моделях atopічного дерматиту та псоріазу було продемонстровано, що цей антиоксидант редукує симптоматику патологічних процесів завдяки спряженню антиоксидантного ефекту з нормалізацією цитокінового профілю і протизапальною дією [104]. Використання ресвератролу в місцевому лікуванні вважають перспективним, оскільки він легко всмоктується через шкіру і за молекулярною масою, помірною ліпофільністю, розчинністю у воді і ліпідах, низькою температурою плавлення відповідає критеріям агента, здатного долати роговий шар епідермісу [103].

Ще одним відомим антиоксидантом є N-ацетилцистеїн, тіольна сполука, яка діє як донор цистеїну, що веде до поповнення пулу глутатіону. Він також має протизапальну дію, пригнічує проліферацію фібробластів і кератиноцитів та викликає розширення судин [105]. Завдяки цим ефектам N-ацетилцистеїн використовували як допоміжний засіб при лікуванні таких захворювань, як токсичний епідермальний некроліз, синдром гіперчутливості до лікарських засобів, іхтіоз, контактний дерматит, atopічний дерматит, мелазма, псевдопорфірія, захворювання сполучної тканини, загоєння ран і алопеція [106]. Він також відіграє роль у захисті від пошкодження шкіри ультрафіолетовим опроміненням, уключаючи фотостаріння, фотоканцерогенез і радіаційний дерматит. Гелі з N-ацетилцистеїном досліджуються як перспективні засоби для лікування шкірних ран [107, 108].

Хоча антиоксиданти зараз призначають для лікування певного кола шкірних захворювань, в експерименті та клінічних дослідженнях частіше використовують природні сполуки та їх синтетичні аналоги, а з числа синтетичних антиоксидантів обговорюється здебільшого N-ацетилцистеїн. Викликають інтерес спроби репозиціонувати як місцевий засіб для потреб дерматології етилметилгідроксипіридину сукцинат, потужний гетероциклічний антиоксидант, який має різноманітні фармакологічні ефекти й застосовується в клініці [109, 110, 111]. При експериментальній дерматологічній патології у вигляді хімічної депіляції, ультрафіолетового опромінення та

псоріазоподібного дерматиту місцеве застосування цього антиоксиданта в формі гелю сприяло зниженню концентрації МДА і нормалізації активності СОД і каталази в крові лабораторних тварин [112].

Вважають, що при запальних захворюваннях шкіри основний механізм дії антиоксидантів стосується сигнальних шляхів, асоційованих з АФК, включаючи насамперед інгібування шляхів NF- κ B і MAPK та активацію шляху Nrf2, що веде до змін експресії генів і змін цитокінового профілю на користь протизапальних цитокінів [1, 113, 114, 115] (рис. 2).

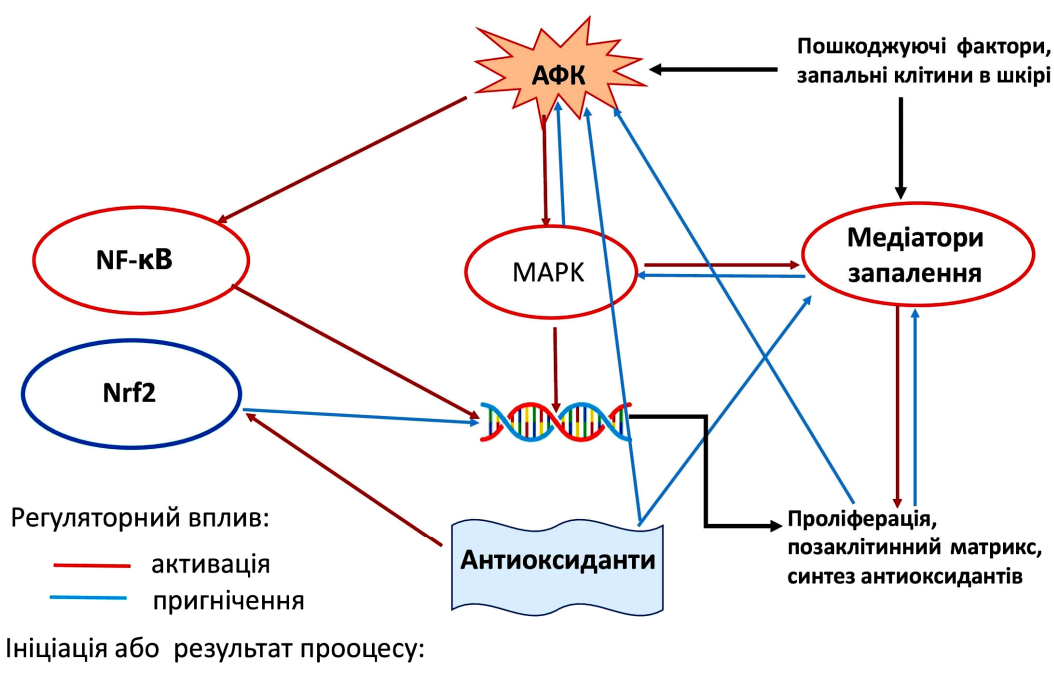


Рис. 2. Механізм дії антиоксидантів при запальних захворюваннях шкіри [1, 87, 89, 95, 104, 113, 114, 115]

Окремі узагальнення щодо прооксидантно-антиоксидантного балансу в шкірі та керування ним

Проаналізовані вище роботи свідчать, що в здоровій шкірі постійно відбувається генерація АФК, яка збалансована антиоксидантними ферментами та низькомолекулярними антиоксидантами. Вона має гомеостатичне значення й необхідна для нормальної проліферації та диференціації клітин, підтримання бар'єрної функції та механізмів імунного захисту шкіри.

Надлишок АФК при оксидативному стресі не тільки безпосередньо атакує клітинні структури, а й бере участь у сигнальних шляхах (MAPK, NF- κ B, Nrf2 та інші), змінюючи експресію генів і

впливаючи на вивільнення цитокінів та активність ферментів, що призводить до старіння шкіри, запальних захворювань і шкірних неоплазій.

Використання антиоксидантів у лікуванні дерматозів переважно спрямоване на нейтралізацію надлишку АФК, зменшення їх агресії проти клітинних структур. З огляду на гомеостатичну роль АФК у шкірі, при лікуванні антиоксидантами доцільним є збереження або відновлення окисно-відновного балансу, а не повне пригнічення утворення АФК.

Антиоксиданти довели свою ефективність в численних експериментальних дослідженнях, але кількість сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень їх місцевого застосування при

захворюваннях шкіри та систематичних оглядів і метааналізів з цієї тематики залишається обмеженою і в десятки разів меншою, ніж інших видів досліджень. Це означає, що для місцевого застосування антиоксидантів у дерматології необхідне посилення доказової бази, оскільки ефекти *in vitro* і навіть *in vivo* не завжди проявляються за клінічних умов.

Використання антиоксидантів при захворюваннях шкіри повинно узгоджуватися з іншими медикаментозними та немедикаментозними стратегіями лікування. Вони є засобами патогенетичної терапії і найбільшу користь здатні принести як допоміжна фармакотерапія. Ендогенні антиоксиданти в шкірі діють, як злагоджений ансамбль, тому слід вважати, що комбінація кількох антиоксидантних речовин може забезпечити більш ефективне лікування, ніж застосування одного окремого антиоксиданта.

Місцеве застосування антиоксидантів додатково ускладнюється пошуком адекватної лікарської форми, у якій вирішальною є стабілізація речовини з антиоксидантними властивостями, яка може бути нестійкою внаслідок своїх окисно-відновних властивостей. Під час розроблення такої лікарської форми також враховують абсорбцію її активного фармацевтичного інгредієнта, його здатність досягати цільової тканини та залишатися там достатньо довго для реалізації терапевтичного ефекту. Дослідження комплексів антиоксидантів з природної сировини та синтетичних антиоксидантів є перспективними для створення на їх основі нових засобів місцевої терапії дерматологічних захворювань.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодія з навколишнім середовищем, а також особливості клітин шкіри з великою метаболічною та проліферативною активністю відповідають за генерацію активної форми кисню, тому шкіра є місцем численних окислативних реакцій, збалансованих ферментативними та неферментативними антиоксидантними системами.

2. Будь-яка зміна окисно-відновного балансу в шкірі здатна спричинити або посилити дерматози завдяки пошкодjuвальній дії окислативного стресу та, особливо, внаслідок активації сигнальних шляхів, пов'язаних із запаленням.

3. Використання антиоксидантів при захворюваннях шкіри може мати велике значення, якщо вони застосовуються раціонально та в адекватних формах для місцевого лікування, але для трансляції цих засобів необхідно посилення доказової бази.

4. Корисним може бути дослідження й впровадження в практику дерматології комплексів антиоксидантів з природної сировини та синтетичних антиоксидантів, які поєднують місцеву лікувальну дію з органопротективними ефектами та стійкістю в складі лікарських форм.

Внески авторів:

Важнича О.М. – концептуалізація, методологія;
Балюк О.Є. – дослідження, курація даних;
Дев'яткіна Н.М. – написання рукопису статті;
Власенко Н.О. – дослідження, візуалізація;
Ковальов С.В. – адміністрування проєкту;
Боброва Н.О. – редагування рукопису.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Khan AQ, Agha MV, Sheikhan KSAM, Younis SM, Tamimi MA, Alam M, et al. Targeting deregulated oxidative stress in skin inflammatory diseases: An update on clinical importance. *Biomed Pharmacother*. 2022 Oct;154:113601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113601>
2. Martemucci G, Portincasa P, Centonze V, Mariano M, Khalil M, D'Alessandro AG. Prevention of Oxidative Stress and Diseases by Antioxidant Supplementation. *Med Chem*. 2023;19(6):509-37. doi: <https://doi.org/10.2174/1573406419666221130162512>
3. Kruk J, Duchnik E. Oxidative stress and skin diseases: possible role of physical activity. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):561-8. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.2.561>
4. Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2017 May-Jun;92(3):356-62. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175697>
5. Pai VV, Shukla P, Kikkeri NN. Antioxidants in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Apr;5(2):210-4. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.131127>
6. Chen J, Liu Y, Zhao Z, Qiu J. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. *Int J Cosmet Sci*. 2021 Oct;43(5):495-509. doi: <https://doi.org/10.1111/ics.12728>
7. Fenini G, Contassot E, French LE. Potential of IL-1, IL-18 and Inflammasome Inhibition for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Front Pharmacol*. 2017 May 22;8:278. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00278>
8. Md Jaffri J. Reactive Oxygen Species and Antioxidant System in Selected Skin Disorders. *Malays J Med Sci*. 2023 Feb;30(1):7-20. doi: <https://doi.org/10.21315/mjms2023.30.1.2>

9. White J. PubMed 2.0. Medical Reference Services Quarterly. 2020;39(4):382-7.
doi: <https://doi.org/10.1080/02763869.2020.1826228>
10. Nakai K, Tsuruta D. What Are Reactive Oxygen Species, Free Radicals, and Oxidative Stress in Skin Diseases? *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 6;22(19):10799.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms221910799>
11. Belambri SA, Rolas L, Raad H, Hurtado-Nedelec M, Dang PM, El-Benna J. NADPH oxidase activation in neutrophils: Role of the phosphorylation of its subunits. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(Suppl 2):e12951.
doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12951>
12. Moghadam ZM, Henneke P, Kolter J. From Flies to Men: ROS and the NADPH Oxidase in Phagocytes. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:628991.
doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628991>
13. Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: Involvement in vascular physiology and pathology. *Cell Tissue Res.* 2010;342:325-39.
doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1060-y>
14. Steinbrenner H, Ramos MC, Stuhlmann D, Mitic D, Sies H, Brenneisen P. Tumor promoter TPA stimulates MMP-9 secretion from human keratinocytes by activation of superoxide-producing NADPH oxidase. *Free Radic Res.* 2005;39:245-53.
doi: <https://doi.org/10.1080/10715760500053487>
15. Papparella I, Ceolotto G, Lenzini L, Mazzoni M, Franco L, Sartori M, et al. Angiotensin II-induced overactivation of p47phox in fibroblasts from hypertensives: Which role in the enhanced ERK1/2 responsiveness to angiotensin II? *J Hypertens.* 2005;23:793-800.
doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000163148.97459.9d>
16. Rudolf J, Raad H, Taieb A, Rezvani HR. NADPH Oxidases and Their Roles in Skin Homeostasis and Carcinogenesis. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28:1238-61.
doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7282>
17. Nakai K, Yoneda K, Moriue T, Igarashi J, Kosaka H, Kubota Y. HB-EGF-induced VEGF production and eNOS activation depend on both PI3 kinase and MAP kinase in HaCaT cells. *J Dermatol Sci.* 2009;55:170-8.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.06.002>
18. Nakai K, Karita S, Igarashi J, Tsukamoto I, Hirano K, Kubota Y. CoA-Cl prevented TGF- β 1-induced CTGF expression by Akt dephosphorylation in normal human dermal fibroblasts, and it attenuated skin fibrosis in mice models of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci.* 2019;94:205-12.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.02.003>
19. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:9613090.
doi: <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
20. Zheng M, Liu Y, Zhang G, Yang Z, Xu W, Chen Q. The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. *Antioxidants (Basel).* 2023 Aug 27;12(9):1675.
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12091675>
21. Case A. On the origin of superoxide dismutase: an evolutionary perspective of superoxide-mediated redox signaling. *Antioxidants.* 2017;6(4):82.
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox6040082>
22. Nocchi S, Björklund S, Svensson B, Engblom J, Ruzgas T. Electrochemical monitoring of native catalase activity in skin using skin covered oxygen electrode. *Biosens Bioelectron.* 2017;93:9-13.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.01.001>
23. Sharma G, Shin E-J, Sharma N, Nah S-Y, Mai HN, Nguyen BT, et al. Glutathione peroxidase-1 and neuromodulation: novel potentials of an old enzyme. *Food Chem Toxicol.* 2021;148:111945.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111945>
24. Al-Roujayee AS. Naringenin improves the healing process of thermally-induced skin damage in rats. *J Int Med Res.* 2017;45(2):570-82.
doi: <https://doi.org/10.1177/0300060517692483>
25. Sandmann G. Antioxidant protection from UV- and light-stress related to carotenoid structures. *Antioxidants.* 2019;8:219.
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8070219>
26. Coetzee V, Perrett DI. Effect of beta-carotene supplementation on African skin. *J Biomed Opt.* 2014;19(2):025004.
doi: <https://doi.org/10.1117/1.jbo.19.2.025004>
27. Shafe MO, Gumede NM, Nyakudya TT, Chivandi E. Lycopene: A Potent Antioxidant with Multiple Health Benefits. *J Nutr Metab.* 2024 Jun 8;2024:6252426.
doi: <https://doi.org/10.1155/2024/6252426>
28. Obana A, Gohto Y, Nakazawa R, Moriyama T, Gellermann W, Bernstein PS. Effect of an antioxidant supplement containing high dose lutein and zeaxanthin on macular pigment and skin carotenoid levels. *Sci Rep.* 2020;10:10262.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66962-2>
29. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients.* 2017;9:866.
doi: <https://doi.org/10.3390/nu9080866>
30. Wang K, Jiang H, Li W, Qiang M, Dong T, Li H. Role of vitamin C in skin diseases. *Front Physiol.* 2018;9:819.
doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00819>
31. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):1000-13.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017>
32. Mehling R, Schwenck J, Lemberg C, Trautwein C, Zizmare L, Kramer D, et al. Immunomodulatory role of reactive oxygen species and nitrogen species during T cell-driven neutrophil-enriched acute and chronic cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions. *Theranostics.* 2021;11:470-90.
doi: <https://doi.org/10.7150/thno.51462>
33. Esser PR, Wölfl U, Dürr C, von Loewenich FD, Schempp CM, Freudenberg MA, et al. Contact sensitizers induce skin inflammation via ROS production and hyaluronic acid degradation. *PloS One.* 2012;7(7):e41340.
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041340>
34. Cannavò SP, Riso G, Di Salvo E, Casciaro M, Giuffrida R, Minciullo PL, et al. Oxidative stress involvement in urticaria. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Mar-Apr;34(2):675-8. doi: <https://doi.org/10.23812/19-483-12-L>
35. Kalkan G, Seçkin HY, Duygu F, Akbaş A, Ozyurt H, Sahin M. Oxidative stress status in patients with

acute urticaria. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Jun;33(2):109-14. doi: <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.808658>

36. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Polaniak R, Rogala B, Birkner E. Markers of antioxidant defence system and lipid peroxidation in peripheral blood of female patients with chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2007;298:499-503.

doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-006-0724-7>

37. Nettis E, Distaso M, Saitta S, Casciaro M, Cristani M, Saija A, et al. Involvement of new oxidative stress markers in chronic spontaneous urticaria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Oct;34(5):448-52.

doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71110>

38. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, et al. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1405-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03327.x>

39. Sivaranjani N, Rao SV, Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. *J Clin Diagn Res*. 2013 Dec;7(12):2683-5.

doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6635.3732>

40. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, et al. Effects of Topical N-Acetylcysteine on Skin Hydration/Transepidermal Water Loss in Healthy Volunteers and Atopic Dermatitis Patients. *Ann Dermatol*. 2015;27:450-1.

doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.4.450>

41. Bertino L, Guarneri F, Cannavò SP, Casciaro M, Pioggia G, Gangemi S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxidants*. 2020;9(3):196.

doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9030196>

42. Dobrică EC, Cozma MA, Găman MA, Voiculescu VM, Găman AM. The Involvement of Oxidative Stress in Psoriasis: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jan 29;11(2):282.

doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11020282>

43. Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative Stress as an Important Contributor to the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 27;21(17):6206. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176206>

44. Wroński A, Wójcik P. Impact of ROS-Dependent Lipid Metabolism on Psoriasis Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 12;23(20):12137.

doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232012137>

45. Xian D, Lai R, Song J, Xiong X, Zhong J. Emerging Perspective: Role of Increased ROS and Redox Imbalance in Skin Carcinogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Sep 16;2019:8127362.

doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8127362>

46. Azzimonti B, Ballacchino C, Zanetta P, Cucchi MA, Monge C, Grattarola M, et al. Microbiota, Oxidative Stress, and Skin Cancer: An Unexpected Triangle. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Feb 21;12(3):546.

doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12030546>

47. Emanuelli M, Sartini D, Molinelli E, Campagna R, Pozzi V, Salvolini E, et al. The Double-Edged Sword of Oxidative Stress in Skin Damage and Melanoma: From Physiopathology to Therapeutical Approaches. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Mar 23;11(4):612.

doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11040612>

48. Lingappan K. NF- κ B in oxidative stress. *Current opinion in toxicology*. 2018;7:81-6.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.11.002>

49. Farias CF, Massaoka MH, Girola N, et al. Ben-zofuroxan derivatives N-Br and N-I induce intrinsic apoptosis in melanoma cells by regulating AKT/BIM signaling and display anti metastatic activity in vivo. *BMC Cancer*. 2015;15(1):807.

doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1835-3>

50. Papaccio F, Arino DA, Caputo S, Bellei B. Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jun 6;11(6):1121.

doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11061121>

51. Shin SH, Lee YH, Rho NK, Park KY. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. *Front Physiol*. 2023 May 10;14:1195272. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1195272>

52. Shin MH, Rhie GE, Kim YK, Park CH, Cho KH, Kim KH, et al. H₂O₂ accumulation by catalase reduction changes MAP kinase signaling in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2005;125:221-9.

doi: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23823.x>

53. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015 Apr 21;5(2):545-89.

doi: <https://doi.org/10.3390/biom5020545>

54. Mohania D, Chandel S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, et al. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:71-87. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_7

55. Gromkowska-Kępa KJ, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging – review of in vitro studies. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Nov;20(11):3427-31.

doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.14033>

56. de Jager TL, Cockrell AE, Du Plessis SS. Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:15-23. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_2

57. Bang E, Kim DH, Chung HY. Protease-activated receptor 2 induces ROS-mediated inflammation through Akt-mediated NF-kappaB and FoxO6 modulation during skin photoaging. *Redox Biol*. 2021;44:102022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102022>

58. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*. 2020 Mar 27;25(7):1537.

doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25071537>

59. Xuan Y, Yang Y, Xiang L, Zhang C. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Vitiligo: A Culprit for Melanocyte Death. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Jan 22;2022:8498472.

doi: <https://doi.org/10.1155/2022/8498472>

60. Shah AA, Sinha AA. Oxidative stress and autoimmune skin disease. *Eur J Dermatol*. 2013 Jan-Feb;23(1):5-13. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2012.1884>

61. Motor S, Ozturk S, Ozcan O, Gurbinar AB, Can Y, Yuksel R, et al. Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata. *Int J ClinExp Med*.

2014;7:1089-93. PMCID: PMC4057866. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4057866/>

62. Acharya P, Mathur MC. Oxidative stress in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2020;59:434-40. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14753>

63. Alzolibani AA. Preferential recognition of hydroxyl radical-modified superoxide dismutase by circulating autoantibodies in patients with alopecia areata. *Ann Dermatol*. 2014;26:576-83. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.5.576>

64. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res*. 2017;58(1-2):81-94. doi: <https://doi.org/10.1159/000454919>

65. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: trajectory and recent advancements. *Cells*. 2022 Aug 6;11(15):2439. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11152439>

66. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*. 2020 Aug 5;12(8):735. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>

67. Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020 Feb 1;101(3):159-66. PMID: 32003952. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003952/>

68. Bilgen F, Ural A, Kurutas EB, Bekerecioglu M. The effect of oxidative stress and Raftlin levels on wound healing. *Int Wound J*. 2019 Oct;16(5):1178-84. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.13177>

69. Kampfer H, Pfeilschifter J, Frank S. Expression and activity of arginase isoenzymes during normal and diabetes-impaired skin repair. *J Invest Dermatol*. 2003;121:1544-51. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12610.x>

70. Paprocki J, Pawłowska M, Sutkowy P, Piechocki J, Woźniak A. Evaluation of Oxidative Stress in Patients with Difficult-to-Heal Skin Wounds Treated with Hyperbaric Oxygen. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jul 31;2020:1835352. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1835352>

71. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Nicolae I, Matei C, Ene CD, et al. Oxidative Stress in Cutaneous Lichen Planus-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10:2692. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10122692>

72. Sredoja Tisma V, Bulimbasic S, Galesic Ljubanovic D, Galesic K, Morovic-Vergles J, Mitrovic J, et al. The Onset of Systemic Oxidative Stress Associated with the Accumulation of Lipid Peroxidation Product Acrolein in the Skin of Patients with Small-Vessel Vasculitis. *Molecules*. 2021;26:2344. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26082344>

73. Bergqvist C, Safi R, El Hasbani G, Abbas O, Kibbi A, Nassar D. Neutrophil Extracellular Traps are Present in Immune-complex-mediated Cutaneous Small Vessel Vasculitis and Correlate with the Production of Reactive Oxygen Species and the Severity of Vessel Damage. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00281. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3363>

74. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Akoglu G, Oztekin A, Neselioglu S, et al. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304:683-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1254-0>

75. Seçkin HY, Kalkan G, Bas Y, Akbas A, Önder Y, Özyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33:212-7. doi: <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.834496>

76. Hughes MCB, Williams GM, Paegeon H, Fourtanier A, Green AC. Dietary Antioxidant Capacity and Skin Photoaging: A 15-Year Longitudinal Study. *J Invest Dermatol*. 2021 Apr;141(4S):1111-8.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.06.026>

77. Kumar V, Tanwar N, Goel M, Khan M, Kumar D, Singh G, et al. Antioxidants for Skin Health. *Recent Adv Food Nutr Agric*. 2024 Aug 6. Epub ahead of print. doi: <https://doi.org/10.2174/012772574X311177240710100118>

78. Boo YC. Ascorbic Acid (Vitamin C) as a Cosmeceutical to Increase Dermal Collagen for Skin Antiaging Purposes: Emerging Combination Therapies. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Aug 26;11(9):1663. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11091663>

79. Keen MA, Hassan I. Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2016 Jul-Aug;7(4):311-5. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494>

80. Pincemail J, Meziane S. On the Potential Role of the Antioxidant Couple Vitamin E/Selenium Taken by the Oral Route in Skin and Hair Health. *Antioxidants*. 2022;11(11):2270. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11112270>

81. Teo CWL, Tay SHY, Tey HL, Ung YW, Yap WN. Vitamin E in Atopic Dermatitis: From Preclinical to Clinical Studies. *Dermatology*. 2021;237(4):553-64. doi: <https://doi.org/10.1159/000510653>

82. Lain ET, Agrawal N, Ruvolo E, Weise JM, Calender VD. The Role of Coenzyme Q10 in Skin Aging and Opportunities for Topical Intervention: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2024 Aug;17(8):50-5. PMID: PMC11324190. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39148958/>

83. Knott A, Achterberg V, Smuda C, Mielke H, Sperling G, Dunkelmann K, et al. Topical treatment with coenzyme Q10-containing formulas improves skin's Q10 level and provides antioxidative effects. *Biofactors*. 2015 Nov-Dec;41(6):383-90. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1239>

84. Žmitek K, Žmitek J, Rogl Butina M, Pogačnik T. Effects of a Combination of Water-Soluble Coenzyme Q10 and Collagen on Skin Parameters and Condition: Results of a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Nutrients*. 2020 Feb 27;12(3):618. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12030618>

85. Tessema EN, Bosse K, Wohlrab J, Mrestani Y, Neubert RHH. Investigation of ex vivo Skin Penetration of Coenzyme Q10 from Microemulsions and Hydrophilic Cream. *Skin Pharmacol Physiol*. 2020;33(6):293-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000511443>

86. Ayunin Q, Miatmoko A, Soeratri W, Erawati T, Susanto J, Legowo D. Improving the anti-ageing activity

- of coenzyme Q10 through protransfersome-loaded emulgel. *Sci Rep*. 2022 Jan 18;12(1):906.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04708-4>
87. Ma EZ, Khachemoune A. Flavonoids and their therapeutic applications in skin diseases. *Arch Dermatol Res*. 2023 Apr;315(3):321-31.
doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02395-3>
88. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Romantseva T, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15551>
89. Sun M, Deng Y, Cao X, Xiao L, Ding Q, Luo F, et al. Effects of Natural Polyphenols on Skin and Hair Health: A Review. *Molecules*. 2022 Nov 14;27(22):7832.
doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27227832>
90. Tuong W, Walker L, Sivamani RK. Polyphenols as novel treatment options for dermatological diseases: A systematic review of clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(4):381-8.
doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.991675>
91. Di Salvo E, Gangemi S, Genovese C, Cicero N, Casciaro M. Polyphenols from Mediterranean Plants: Biological Activities for Skin Photoprotection in Atopic Dermatitis, Psoriasis, and Chronic Urticaria. *Plants (Basel)*. 2023 Oct 15;12(20):3579.
doi: <https://doi.org/10.3390/plants12203579>
92. Duarte MS, Fuhro VM, de Souza Nogueira J, Romana-Souza B. Polyphenol hydroxytyrosol present olive oil improves skin wound healing of diabetic mice. *Wound Repair Regen*. 2024 Nov-Dec;32(6):904-15.
doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.13217>
93. Zhang Y, Heinemann N, Rademacher F, Darvin ME, Raab C, Keck CM, et al. Skin Care Product Rich in Antioxidants and Anti-Inflammatory Natural Compounds Reduces Itching and Inflammation in the Skin of Atopic Dermatitis Patients. *Antioxidants (Basel)*. 2022 May 28;11(6):1071.
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11061071>
94. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2127-32.
doi: <https://doi.org/10.36740/WLek202010104>
95. Zaborowski MK, Długosz A, Błaszak B, Szulc J, Leis K. The Role of Quercetin as a Plant-Derived Bioactive Agent in Preventive Medicine and Treatment in Skin Disorders. *Molecules*. 2024 Jul 5;29(13):3206.
doi: <https://doi.org/10.3390/molecules2933206>
96. Beken B, Serttas R, Yazicioglu M, Turkecul K, Erdogan S. Quercetin Improves Inflammation, Oxidative Stress, and Impaired Wound Healing in Atopic Dermatitis Model of Human Keratinocytes. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020 Jun;33(2):69-79.
doi: <https://doi.org/10.1089/ped.2019.1137>
97. Shin EJ, Lee JS, Hong S, Lim TG, Byun S. Quercetin Directly Targets JAK2 and PKC δ and Prevents UV-Induced Photoaging in Human Skin. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 23;20(21):5262.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20215262>
98. Lim HJ, Kang SH, Song YJ, Jeon YD, Jin JS. Inhibitory Effect of Quercetin on Propionibacterium acnes-induced Skin Inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jul;96:107557.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107557>
99. Hatahet T, Morille M, Hommoss A, Devoiselle JM, Müller RH, Bégu S. Quercetin topical application, from conventional dosage forms to nanodosage forms. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016 Nov;108:41-53.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.08.011>
100. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3 pt 2):475-9. PMID: 28478409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478409/>
101. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level, Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. *Pathophysiology*. 2023 Feb 19;30(1):37-47. doi: <https://doi.org/10.3390/pathophysiology30010005>
102. de Brito Oliveira AL, Monteiro VVS, Navegantes-Lima KC, Reis JF, de Souza Gomes R, Rodrigues DVS, et al. Resveratrol role in autoimmune disease – A mini-review. *Nutrients*. 2017;9:1306.
doi: <https://doi.org/10.3390/nu9121306>
103. Lin MH, Hung CF, Sung HC, Yang SC, Yu HP, Fang JY. The bioactivities of resveratrol and its naturally occurring derivatives on skin. *J Food Drug Anal*. 2021;29:15-38. doi: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.1151>
104. Marko M, Pawliczak R. Resveratrol and Its Derivatives in Inflammatory Skin Disorders-Atopic Dermatitis and Psoriasis: A Review. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Nov 2;12(11):1954.
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12111954>
105. Adil M, Amin SS, Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018 Nov-Dec;84(6):652-9.
doi: https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_33_18
106. Janeczko M, Moy L, Riopelle A, Vetter O, Reserova J, Tung R, et al. The Potential Uses of N-acetylcysteine in Dermatology: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 May;12(5):20-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6561714/>
107. Stachura A, Sobczak M, Kędra K, Kopka M, Kopka K, Włodarski PK. The Influence of N-Acetylcysteine-Enriched Hydrogels on Wound Healing in a Murine Model of Type II Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 16;25(18):9986.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25189986>
108. Padalhin A, Abueva C, Ryu HS, Yoo SH, Seo HH, Park SY, et al. Impact of Thermo-Responsive N-Acetylcysteine Hydrogel on Dermal Wound Healing and Oral Ulcer Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 29;25(9):4835.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25094835>
109. Jędrejko K, Catlin O, Stewart T, Muszyńska B. Mexidol, Cytosflavin, and succinic acid derivatives as antihypoxic, anti-ischemic metabolic modulators, and

ergogenic aids in athletes and consideration of their potential as performance enhancing drugs. *Drug Test Anal.* 2024 Dec;16(12):1436-67.

doi: <https://doi.org/10.1002/dta.3655>

110.Gupta DS, Bagwe Parab S, Kaur G. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases – with insights on recent patent applications. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022 Aug 1;3:100121.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100121>

111.Lokes K, Kiptilyi A, Skikevych M, Steblovskyi D, Lychman V, Bilokon S, et al. Microbiological substantiation of the effectiveness of quercetin and its combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate in the complex treatment of odontogenic phlegmon and maxillofacial abscesses. *Front Oral Health.* 2024 Jan 19;5:1338258. doi: <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1338258>

112.Vazhnichaya E, Baliuk O, Sydorenko A. Systemic Effect of the Antioxidant Gel in Experimental Dermatologic Pathology. *EC Pharmacology and Toxicology.* 2024;12(12):01-09. Available from:

<https://eicon.net/assets/ecpt/pdf/ECPT-12-00863.pdf>

113.Ji H, Li XK. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2721469.

doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2721469>

114.Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res.* 2016 Jun;50(6):585-95.

doi: <https://doi.org/10.3109/10715762.2016.1162301>

115.Guarneri F, Bertino L, Pioggia G, Casciaro M, Gangemi S. Therapies with Antioxidant Potential in Psoriasis, Vitiligo, and Lichen Planus. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(7):1087.

doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10071087>

Стаття надійшла до редакції 05.03.2025;
затверджена до публікації 28.08.2025

