

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТЕАЗ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОСМЕТИКЕ ДЛЯ УХОДА ЗА КОЖЕЙ

С. М. Панкова^{1,2}, М. Г. Холявка^{1,3*}, И. А. Журавлев¹, В. Г. Артюхов¹

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

² ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

³ ФГАОУ ВО Севастопольский государственный университет

Поступила в редакцию 14.05.2025 г.

Аннотация. Анализ научной литературы свидетельствует о высоком потенциале растительных протеаз в разработке эффективных и безопасных средств для ухода за кожей. Энзимные пилинги становятся популярным и эффективным косметическим средством контролируемой эксфолиации кожи. Протеолитические ферменты растительного происхождения, такие как бромелин, фицин и папаин, привлекают внимание как перспективные косметические и космецевтические ингредиенты благодаря своим отшелушивающим и восстанавливающим кожу свойствам. Названные цистеиновые протеазы мягко разрушают белковые структуры рогового слоя и обладают выраженными противовоспалительными свойствами. Эти ферменты катализируют гидролиз пептидных связей кератина, способствуют удалению мёртвых клеток с внешнего слоя эпидермиса и стимулируют обновление клеток. Мягкое, но при этом эффективное действие делает бромелин, фицин и папаин особенно ценными в уходе за кожей: они способствуют лучшему проникновению активных компонентов и стимулируют процессы регенерации.

Традиционно эти ферменты извлекались из мякоти фруктов, но недавние исследования показали, что кожура ананаса, латекс инжира и кожура папайи — это экологичные и возобновляемые источники. Их использование соответствует принципам циркулярной экономики, помогает сократить отходы и способствует эффективному производству косметических ингредиентов. Кроме того, этичное происхождение ингредиентов приобретает все большее значение в косметической промышленности, а переход к веганской продукции стимулирует использование растительных ферментов. Биотехнологические методы позволяют производить ферменты с помощью микробной ферментации (например, с использованием специально созданных штаммов бактерий и микромицетов), что снижает нагрузку на природу по сравнению с традиционными методами экстракции.

Стратегии стабилизации цистеиновых протеаз включают микрокапсулирование, инкапсулирование в липосомы и полимерные носители, что увеличивает срок службы ферментов. Будущие тенденции применения данных энзимов в косметологии связаны с разработкой персонализированных средств ухода за кожей, интеграцией искусственного интеллекта и совершенствованием систем доставки ферментов. Комплексный подход позволит создать новые эффективные и безопасные косметические средства, соответствующие высоким стандартам современной косметологии.

Ключевые слова: протеолитические ферменты, бромелин, фицин, папаин, уход за кожей.

Современная дерматокосметология уделяет значительное внимание разработке средств, обеспечивающих эффективное обновление рогового слоя кожи без выраженного повреждения эпидермального барьера. Эксфолиация как метод контролируемого удаления ороговевших клеток эпидермиса исторически занимает ключевое ме-

сто в практике ухода за кожей, начиная с древних цивилизаций, где применялись натуральные продукты — молоко, мед, фруктовые экстракты [1, 2].

Переход от механических эксфолиантов на основе абразивных частиц к химическим и ферментативным методам стал важной вехой в эволюции косметологии. Энзимные пилинги, основанные на действии растительных протеолитических ферментов, таких как бромелин, фицин и папаин, сегодня рассматриваются как перспективная альтернатива

© Панкова С. М., Холявка М. Г., Журавлев И. А., Артюхов В. Г., 2025

агрессивным методикам благодаря их способности мягко разрушать межклеточные связи в роговом слое без выраженного воспалительного ответа [3-5].

Молекулярный механизм действия данных протеаз заключается в гидролизе пептидных связей кератина и сопутствующих белков, что инициирует процесс физиологического обновления эпидермиса. При этом минимизируются риски возникновения гиперчувствительности, характерные для кислотных пилингов [6, 7].

СТАБИЛИЗАТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ БРОМЕЛИНА В КОСМЕТИЧЕСКИХ СОСТАВАХ

В косметологических формулах поддержание активности бромелина, представляющего собой тиоловую эндопептидазу, требует тщательного подбора стабилизаторов и исключения факторов-ингибиторов. Стабилизаторы играют важную роль в увеличении срока годности и эффективности бромелина. Они включают преимущественно мягкие неионные поверхностно-активные вещества [8, 9], например, смесь полиэтиленгликоля (8 %) и сульфата аммония (15 %), способствуют сохранению высокой активности и повышают стабильность фермента [8, 10]. Помимо этого, растворимые полимеры (например, глюканы *Schizophyllum commune*) [11] и наносферы на основе хитозана [12], повышают активность фермента и улучшают его стабильность посредством процесса инкапсуляции. Некоторые соли, такие как сульфат натрия (Na_2SO_4) [13] и хлорид кальция (CaCl_2) [14], усиливают ферментативную активность; криозащитные добавки (мальтоза) поддерживают активность фермента в сухих замороженных композициях [12, 15]. Химические добавки – ЭДТА, неионные поверхностно-активные вещества, способны повысить стабильность и активность бромелина, но чтобы предотвратить его деградацию, рекомендуется включать антиоксиданты (витамины С и Е) и соблюдать соответствующие условия хранения [16-19]. Ингибиторы могут снижать активность бромелина: ионы серебра Ag^+ , меди Cu^{2+} , тяжёлых металлов, в том числе ртути Hg^{2+} , непосредственно подавляют его протеолитическую активность [20, 21]; йодацетат способен препятствовать доступу субстратов к активному центру фермента [22]. Высокие температуры, окисление, воздействие света и присутствие масел являются мощными факторами снижения активности, приводящими к разрушению молекул фермента, а также негативно влияют на стабильность и структуру бромелина [8, 23].

Таким образом, основной проблемой при включении бромелина в состав косметических средств является сохранение его ферментативной активности в течение длительного периода времени. Колебания pH, изменения температуры и взаимодействие с другими ингредиентами приводят к деградации фермента. Современные стратегии улучшения долгосрочной эффективности бромелина в средствах ухода за кожей включают инкапсулирование фермента, применение буферных систем pH и использование стабилизаторов [19, 23].

Бромелин обладает способностью мягко разрушать межклеточные связи кератиноцитов за счёт гидролиза белков рогового слоя, что обеспечивает эффективную эксфолиацию без агрессивного воздействия на кожу. Кроме того, фермент проявляет противовоспалительные, антиоксидантные и регенеративные свойства, что делает его перспективным компонентом косметических средств для ухода за чувствительной, воспалённой и возрастной кожей. Особую значимость имеет потенциал использования бромелина в составе продуктов с заявленными экологическими и устойчивыми характеристиками благодаря его природному происхождению и возможности экстракции из отходов пищевой промышленности. Анализ литературы позволяет предположить, что разработка систем доставки фермента (например, в видеnanoэмulsionей или липосомальных формул) может существенно повысить его стабильность и эффективность при использовании в косметических продуктах [24-26].

СТАБИЛИЗАТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ ФИЦИНА В КОСМЕТИЧЕСКИХ СОСТАВАХ

Для поддержания структурной целостности и активности фицина необходима разработка сбалансированного состава косметической формулы, включающего стабилизирующие компоненты для минимизации влияния потенциальных ингибиторов. Установлено, что стабилизирующие соединения, такие как треалоза, сахароза, сорбitol и ксилит, способны повысить термостабильность фицина, увеличивая температуру денатурации фермента. Особое внимание заслуживает эффект треалозы, показавшей наиболее выраженную способность поддерживать нативную конформацию белка [27]. Микроинкапсуляция фицина зарекомендовала себя как альтернативный способ стабилизации активности энзима [28]. Кроме того, применение метода трёхфазного разделения с использованием третбутианола и сульфата аммония не только очищает фи-

цин, но и концентрирует его, повышая время полужизни путём отделения от загрязняющих веществ, способных дестабилизировать молекулы белка. Было доказано, что включение зафиксированных молекул фицина, химически активных добавок и неионных поверхностно-активных веществ в кремы повышает стабильность и активность состава [27, 29, 30]. Однако фермент весьма чувствителен к соединениям, блокирующими его активный центр, например, Е-64 является известным ингибитором цистеиновых протеаз, способным подавлять ферментативную активность. Также, ионы металлов, особенно цинка Zn^{2+} , приводили к полной потере активности фицина при концентрациях порядка 1 ММ [31].

Кроме того, важным фактором для поддержания стабильности фицина является pH. Оптимальная активность энзима проявляется при значениях pH от 6,5 до 8,5, поэтому необходимо контролировать pH косметического средства таким образом, чтобы обеспечить оптимальный диапазон, учитывая естественный pH кожи, который примерно равен 5 [29, 31, 32]. Важным фактором также является температура, если ее значение поднимается выше 40 °C, то возможна термическая денатурация фермента. Хранение энзима должно происходить при умеренных температурах (до 37 °C), поддерживающих стабильность энзима, однако, вне зависимости от температурных условий при длительном хранении может усиливаться процесс автолиза фицина [33].

Фицин активно применяется в разработке мягких эксфолиантов, обеспечивающих эффективное удаление ороговевших клеток без нарушения целостности эпидермального барьера. За счёт своего природного происхождения и биосовместимости фермент может использоваться в средствах для ухода за чувствительной кожей, в том числе в антивозрастной терапии. Таким образом, комплексный подход, сочетающий использование соответствующих стабилизаторов, исключение ингибиторов и контроль таких факторов, как pH и температура, необходим для обеспечения стабильности и эффективности фицина в составе косметической продукции [29, 31, 32].

СТАБИЛИЗАТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ ПАПАИНА В КОСМЕТИЧЕСКИХ СОСТАВАХ

В косметической промышленности стабилизирующие агенты играют ключевую роль в сохранении активности папаина, так как факторы внешней среды, такие как ультрафиолетовое излучение

и влажность, негативно влияют на стабильность фермента. Эти вещества препятствуют денатурации и поддерживают структуру и функциональную активность энзима. Основные методы стабилизации включают сопряжение с растворимыми полимерами: декстран, полиэтиленгликоль и глюканы, защищающими фермент от агрессивных воздействий [34, 35]. Другим эффективным методом стабилизации папаина является иммобилизация, при которой фермент прикрепляется к твердой подложке. В качестве носителей применяют целлюлозные нанокристаллы, покрытые поли-допамином, магнитные наночастицы, покрытые хитозаном [36-38].

Химические добавки, такие как ЭДТА, цистин, димеркапто-пропанол и неионные поверхностно-активные вещества также способствуют повышению стабильности и активности папаина в составе кремов [29, 39]. При создании гелей с папаином используются вещества: глицерин, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, пропиленгликоль и триэтаноламин [38, 40].

Ингибиторы цистеиновых протеаз могут связывать активный центр фермента, предотвращая гидролиз белков [41], например, альфа-1-антiplазмин тормозит активность папаина в здоровых тканях, ограничивая его действие лишь поврежденными областями, что крайне важно при лечении ран и очистке тканей [42]. Активность папаина в высокой степени зависит от значения pH, и его стабильность значительно повышается при помощи правильно подобранных систем доставки, таких как липосомы, гидрогели и лиофилизованные порошки [29, 32, 43].

Папаин широко используется в составе косметических продуктов для мягкой эксфолиации, способствуя удалению ороговевших клеток, выравниванию текстуры кожи и стимулированию процессов регенерации. Его применение оправдано в разработке средств для ухода за кожей с признаками гиперкератоза, поствоспалительной гиперпигментации и сниженной регенеративной активности. Кроме того, благодаря выраженным противовоспалительным и антиоксидантным свойствам, папаин рассматривается как перспективный компонент антивозрастных и восстанавливающих косметических формул.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БРОМЕЛИНА, ФИЦИНА И ПАПАИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Роговой слой кожи состоит из мертвых клеток, удерживаемых вместе кератином. Он образует защитный барьер, но также может захваты-

вать множество мертвых клеток, что приводит к тусклому и неровному внешнему виду кожи. Механизм действия протеолитических ферментов заключается в том, что расщепляя кератин или белки десмосомы, они ослабляют межклеточную адгезию между омертвевшими клетками кожи, а именно корнеоцитами, что приводит к их более легкому отслоению и удалению с поверхности эпителия, тем самым повышают его увлажненность, упругость и эластичность [8, 22, 23, 44]. Такое мягкое отшелушивание приводит к обновлению кератиноцитов, стимулирует пролиферацию и миграцию нижележащих эпидермальных клеток на поверхность, что в целом способствует регенерации новых здоровых клеток кожи. Регулярное ферментативное отшелушивание помогает поддерживать здоровый кожный барьер, предотвращая накопление омертвевших клеток, которые закупоривают поры, уменьшает гиперпигментацию, улучшая тон кожи, обеспечивают более легкую проникающую способность для лекарственных препаратов.

Противовоспалительное действие протеолитических ферментов ценно при лечении заболеваний кожи. Бромелин, фицин и папаин обладают антиоксидантными свойствами, эффективно удаляя активные формы кислорода и свободные радикалы, чтобы защитить клетки и ткани от окислительного повреждения и связанных с ним нарушений [45-46]. Было показано, что кожура бромелина, стебли и очищенные экстракты демонстрируют антимикробную активность против *S. aureus*, *S. epidermidis*, *C. diphtheria* и *E. coli* [48]. Такая антимикробная активность вызвана взаимодействием бромелина с кишечными секреторными сигнальными каскадами путем аденоzin 3:5'-циклической монофосфатазы [45, 49]. Фицин проявляет сильные антимикробные свойства против *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. gordonii* и *S. mutans*, разрушая стенки бактериальных клеток и используется в качестве мощной альтернативы антибиотикам при лечении ран [9, 50]. Папаин также оказывает заметное противобиогленочное действие против *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. jejuni* [10, 18].

Протеолитические ферменты – бромелин, фицин и папаин – также обладают антитромботической, противораковой и противоопухолевой видами активности [12, 45], например, бромелин приводит к подавлению пролиферации клеточных линий человеческой эпидермоидной карциномы-A431 и меланомы-A375, вызывает разрушение базальноклеточной карциномы и останавливая ее рост [11].

КОСМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ БРОМЕЛИНА, ФИЦИНА И ПАПАИНА

Бромелин, фицин и папаин широко используются в косметике, поскольку они способны расщеплять белки, облегчать отшелушивание и улучшать обновление кожи. Они представляют собой более мягкую, но не менее эффективную альтернативу традиционным механическим и химическим эксфолиантам, что делает их идеальными для широкого спектра средств по уходу за кожей, волосами и в целом дерматологических применений. Такие ферменты были или могут быть включены в пилинги, маски, скрабы, кремы и сыворотки против морщин, средства от прыщей, шампуни от перхоти или отшелушивающие средства для кожи головы, пилинги для ног, средства для ухода за руками и кутикулой, а также во многие другие косметические продукты [13-15, 51, 52]. Данные ферменты оказывают противовоспалительное действие, подавляя активность провоспалительных цитокинов, снижая чрезмерную иммунную активацию. Расщепляя вызывающие отек белки, поврежденные пептиды и другие медиаторы воспаления кожи, они могут уменьшить воспаление и накопление жидкости. Протеолитические ферменты способствуют образованию коллагена и усиливают кожный барьер, не мешая его естественной системе защиты [19, 23].

Продукты, содержащие бромелин, фицин или папаин, были широко исследованы в качестве средств для ухода за волосами и кожей головы. Поскольку они устраняют избыточное накопление кератина, то могут уменьшить шелушение кожи головы, снизить интенсивность образования перхоти, предотвратить закупорку волоссяных фолликулов, усилить рост волос [8, 49, 53]. Более того, учитывая эффективность цистеиновых протеаз в заживлении ран и уменьшении рубцов, протеолитическая активность этих ферментов может быть использована для удаления некротических тканей; они также могут улучшить общее состояние кожи [20, 21, 54, 55]. В конечном счете формулы на основе растительных протеолитических ферментов могут стать ключевыми ингредиентами в косметических средствах [20, 21, 53, 56].

БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Хотя ферменты используются в формулах для ухода за кожей уже несколько лет, все еще остаются

значительные ограничения в сферах их применения. Большинство исследований и клинических испытаний сосредоточены на краткосрочных эффектах отшелушивания, но долгосрочное воздействие на здоровье кожи остается в значительной степени малоизученным [57]. Основные проблемы включают стабильность ферментного комплекса [58], изменение активности энзимов из-за различных методов экстракции и очистки, рН, температуры и концентрации [59], риск чрезмерного отшелушивания и раздражения кожи [51, 60]. Кроме того, для создания эффективных косметических продуктов на основе ферментов необходимо учитывать стоимость и доступность препаратов для потребителей [51, 60]. Для решения названных ограничений можно рассматривать создание персонализированных средств по уходу за кожей с помощью методов современной биотехнологии, биоинженерии и искусственного интеллекта (ИИ). Таким образом, протеолитические ферменты в косметических продуктах станут «умнее» и устойчивее. Достижения в области биотехнологий и геномики позволяют создавать средства по уходу за кожей, адаптированные к индивидуальным типам и состояниям кожи. Протеолитические ферменты можно «настраивать» для обеспечения индивидуальных вариантов отшелушивания и лечения на основе уникальной генетической предрасположенности человека к определенным состояниям кожи, таким как акне, гиперпигментация и такие проблемы, как чувствительность [59, 61]. «Умная» косметика на основе ферментов, биосенсоров [62] и анализа кожи на основе ИИ [63] может адаптироваться к изменениям окружающей среды, таким как температура или уровень загрязнения, для оптимизации условий обновления кожи [59, 61]. Кроме того, одним из способов сокращения отходов при производстве косметических продуктов является иммобилизация ферментов [64-66].

Другая стратегия преодоления ограничений при создании косметических средств на основе протеаз заключается в разработке стабильных ферментных формул, которые сохраняют свою активность в течение более длительного времени и способны снизить потребность в частых повторных покупках, в то же время минимизируя отходы при упаковке. Передовые методы инкапсуляции могут защитить ферменты от деградации, продлевая срок годности косметических продуктов. Кроме того, протеолитические ферменты генерируют биоразлагаемые, нетоксичные отходы (т. е. аминокислоты, пептиды и простые сахара), которые не накапливаются в окружающей среде и являются

альтернативой обычным химическим эксфолиантам, таким как микропластик, тем самым уменьшая долгосрочное загрязнение [39]. Средства по уходу за кожей в перспективе, вероятно, будут объединять несколько протеолитических ферментов (бромелин, фицин, папаин), чтобы использовать их синергические эффекты, обеспечивая улучшенное отшелушивание и дополнительные преимущества, такие как противовоспалительные, антиоксидантные и увлажняющие свойства [39]. Кроме того, ранозаживляющие свойства некоторых протеолитических ферментов, таких как бромелин и папаин, используются в медицинской терапии по уходу за кожей, направленной на восстановление и омоложение поврежденной кожи, одновременно предотвращая инфекции и заживляя раны [21, 54, 56]. Однако необходимо провести больше токсикологических исследований и долгосрочных оценок безопасности, нормативных разрешений и просвещения потребителей, чтобы разработать четкие рекомендации по отшелушиванию и уходу за кожей с помощью косметических средств на основе ферментов [53, 59, 67].

СПОСОБЫ ВКЛЮЧЕНИЯ ПИЛИНГОВЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ БРОМЕЛИНА, ФИЦИНА И ПАПАИНА В КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Чтобы обсудить способы интеграции бромелина, фицина и папаина в косметические изделия, сначала необходимо рассмотреть их растворимость. Бромелин и папаин характеризуются высокой растворимостью в воде [22, 68], в то время как фицин растворяется в буферных растворах. Важно отметить, что органические растворители снижают растворимость всех трёх ферментов [69]. Кроме того, наличие α - или β -гидроксикислот и некоторых поверхностно-активных веществ в моющих средствах или эмульсиях может привести к денатурации названных ферментов и снижению их активности [49, 51, 70, 71]. Следовательно, поддержание оптимального значения рН, применение техник микрокапсулирования, использование стабилизаторов и правильный подбор типа формулы (продукты длительного действия, такие как маски или сыворотки, смываемые продукты, такие как очищающие средства и скрабы, сухие композиции, например, порошковые эксфолианты) могут служить ключом к сохранению активности ферментов и увеличению общей эффективности продукта [24].

Получение лиофилизованных порошков ферментов осуществляется следующим процессом: ферменты замораживаются и обезвоживаются, сохраняя свою активность и стабильность. Лиофилизованный порошок легко вводится в сухие формулы или восстанавливается водой для использования в жидких косметических продуктах [72]. Показано, что лиофилизованные ферменты имеют больший срок годности и меньше подвержены деградации при хранении, активизируясь при смешивании с жидкостью и демонстрируя максимальную активность в момент применения [8, 12, 73, 74]. Более того, порошки ферментов могут быть включены в безводные (гидрофобные) композиции, такие как масла, бальзамы и порошки, что сводит к минимуму риск разрушения ферментов из-за гидролиза. В случае водных продуктов, таких как гели, кремы и лосьоны, ферменты обычно добавляют на последних этапах приготовления формулы, используя регуляторы кислотности для поддержания оптимальных условий, необходимых для сохранения максимальной активности ферментов [75, 76].

Особое значение придаётся применению технологии микрокапсулирования для защиты ферментов от неблагоприятных условий обеспечения контролируемого высвобождения. Капсулирование подразумевает покрытие фермента оболочкой, которая защищает его от внешних воздействий и контролирует скорость высвобождения. Часто используемые материалы для капсул включают липосомы, полимеры, частицы диоксида кремния. Оболочки защищают протеазы от негативных факторов, таких как pH, температура и УФ-излучение [77, 78]. Липосомы — это везикулы, состоящие из фосфолипидов, которые содержат ферменты внутри и постепенно высвобождают их, улучшая проникающую способность и общую эффективность доставки продукта в слои кожи [47, 79, 80]. Полимерные наночастицы, изготовленные из материалов, таких как хитозан или альгинат, также продлевают срок годности косметической продукции и улучшают её сохранность [36, 38, 73, 75, 77, 81]. Микрокапсулы, такие как микросферы, удобны для сухих косметических композиций, предотвращающих преждевременную активацию ферментов [82, 83].

Важнейшее значение имеет регулирование скорости высвобождения энзима, чтобы исключить чрезмерную эксфолиацию и обеспечить продолжительную активность ферментных продуктов. По этой причине исследуются системы доставки, способные повышать проникновение

ферментов в кожу. Нанокапсулирование с применением нанопереносчиков (например, наноэмulsionий, наноприводов) привело к ряду положительных результатов: оно повысило биологическую доступность ферментов и улучшило эффективность продуктов [12, 77, 80, 81, 84]. Гидрогелевые формулы могут создать влажную среду, сохраняющую стабильность ферментов и обеспечивающую увлажняющее действие [85-87].

Для максимального эффекта при включении протеолитических ферментов в косметические продукты рекомендуется включать стабилизирующие вещества, такие как сахара, полиолы, комплексы и белки, которые помогают сохранить активность ферментов во время изготовления и хранения. Примеры таких агентов включают трепалозу, глицерин или ЭДТА, а также антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, создающие благоприятную окружающую среду вокруг молекул ферментов в косметических композициях [27, 35, 81]. Подробное описание распространенных способов косметического применения, методов включения, потенциальных побочных эффектов, стабильности составов, основных стабилизаторов и ингибиторов бромелина, фицина и папаина представлены в таблице 1.

ТЕКУЩИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ЛЕЧЕБНОЙ КОСМЕТИКЕ

Несмотря на многолетнее использование ферментов в составе косметических средств, остаются нерешенные проблемы и существенные ограничения. Большинство исследований и клинических испытаний сосредоточены на краткосрочном эффекте эксфолиации, тогда как долгосрочное влияние на здоровье кожи остается слабо изученным [91]. Ключевыми проблемами являются стабильность ферментов [35], риск чрезмерной эксфолиации и раздражения кожи [49, 70], значительная вариативность в активности ферментов, вызванная различными методами экстракции и очистки, а также отсутствие стандартизации значений pH, температуры и концентрации ферментов по различным источникам растительного сырья [92]. Кроме того, необходимо решать проблемы, связанные с ценой и доступностью [8, 23], нормативными препятствиями, восприятием потребителей [91] и вопросами экологии и устойчивости [58, 93], чтобы создавать эффективные косметические продукты на основе ферментов. Ниже приведены возможные решения названных проблем.

Таблица 1

Типы косметических средств на основе бромелина, фицина и папаина [8, 12, 17, 22, 27, 31, 32, 34-38, 42, 47, 59, 60, 69, 72, 73, 75-87, 88-90]

Панкова С. М., Холявка М. Г., Журавлев И. А., Артюхов В. Г.

Характеристика	Протеолитические ферменты		
	Бромелин	Фицин	Папаин
Тип кожи	Идеально подходит для нормальной, жирной и воспаленной кожи.	Идеально подходит для сухой и склонной к раздражению кожи, для чувствительного типа кожи, для воспалительных заболеваний кожи (розаcea или акне).	Эффективно воздействует на толстую, грубую текстуру кожи, закупоренные поры и гиперпигментацию.
Соответствующие косметические процедуры	Отшелушивающие маски, противовоспалительные кремы и средства для лечения пост-воспалительной пигментации.	Ферментативные, малорастворяющиеся маски.	Глубоко очищающие пилинги и сыворотки на ферментативной основе.
Методы включения в косметические продукты	Включается в липосомы, кремы, гели и наноэмulsionи. Микроинкапсуляция и наноинкапсуляция. Формулы ферментов в порошковой форме. Гидроколлоидные системы. Гидрогелевые системы.	Косметика на основе фицина обычно основана на наночастицах, таких как хитозан или альгинат, гелях, биоплёнках. Микроинкапсуляция и наноинкапсуляция. Сухие порошковые продукты. Гидрогелевые системы.	Может быть включен в липосомы. Из-за быстрой деградации часто интегрируется в косметику в составе микрочастиц, полимерных наночастиц и природных капсул. Гидрогелевые системы.
Потенциальные побочные эффекты	Возможны кожная сыпь, зуд, отеки и более серьезные реакции, особенно у лиц с аллергией на ананас. Может вызывать ложноположительные кожные пробы на латекс. Возможно перекрестное реагирование с другими аллергенами, такими как латекс, папаин или пшеничная мука.	Может вызвать раздражение и аллергические реакции, особенно у тех, кто чувствителен к латексу инжира. Высокая распространенность перекрестной sensibilизации с продуктами переработки инжира и аллергенами пыльцы бересклета.	Может вызывать сыпь, зуд, контактный дерматит и крапивницу. Кератинолитическая активность разрушает белки плотных межклеточных соединений, повышая проницаемость кожи. Люди с чувствительной кожей могут быть более подвержены названным реакциям.
Стабильность	Устойчив при pH 5.0 длительное время, активность сохраняется вплоть до pH 7.0. Инактивируется при температуре пастеризации, сохраняет активность при 40–60 °C. Теряет активность при нагревании до 100 °C в течение 10 минут. Устойчив при хранении при 4 °C, сохраняет стабильность долгое время при -20 °C. Подвержен влиянию уровня pH и действию поверхностно-активных веществ.	Менее активен в кислой среде, нестабилен при низком уровне pH. Сохраняет более 50% активности при температурах от 40 до 70°C. Денатурирует при температурах выше 70°C. Умеренная устойчивость при низких температурах. Подвержен влиянию автолиза, ионов металлов и изменений pH.	Обладает стабильностью в широком диапазоне температур, лучше всего проявляется при нейтральном значении pH. Активен при температурах от 10 до 90°C, однако, теряет стабильность со временем. Быстро теряет активность при температуре 90°C. Повышенная стабильность достигается при иммобилизации. Подвержен влиянию окисления, ингибиторов и условий приготовления косметической формулы.
Основные стабилизаторы и ингибиторы	Стабилизаторы: полиолы, β-глюканы, растворимые полимеры, хитозановые наночастицы, сульфат натрия (Na_2SO_4), хлорид кальция (CaCl_2), криопротекторы (например, мальтоза), кремово-гелевые составы. Ингибиторы: ионы Ag^+ , Cu^{2+} , тяжелых металлов, в том числе Hg^{2+} , йодоуксусная кислота, обезвоженные гели, окислители. Различные поверхностно-активные вещества. Термостабильность зависит от значения pH среды и наоборот pH-стабильность зависит от значения температуры.	Стабилизаторы: треалоза, сорбитол, сахароза, ксилитол, иммобилизация. Ингибиторы: E-64, цинк (Zn^{2+}), неоптимальные значения pH, автолиз со временем. Различные поверхностно-активные вещества. Термостабильность зависит от значения pH среды и наоборот pH-стабильность зависит от значения температуры.	Стабилизаторы: полиэтиленгликоль, бета-глюкан (SC-глюкан), ЭДТА, цистеин. Ингибиторы: тяжелые металлы, окисление, антитрипсин α-1 (AAT). Различные поверхностно-активные вещества. Термостабильность зависит от значения pH среды и наоборот pH-стабильность зависит от значения температуры.

Использование протеолитических ферментов в косметике стремительно развивается, подпитываясь научными открытиями и углубленным пониманием физиологических процессов, протекающих в коже. Несмотря на то, что ферменты уже давно используются в различных косметических продуктах, область продолжает расширяться за счет новых направлений применения, усовершенствованных формул и новейших технологий. Благодаря развитию биотехнологии, биоинженерии и искусственного интеллекта, протеолитические ферменты станут «умными» и индивидуально ориентированными. Характеристики бромелина (эффективная эксфолиация и успокаивающее действие), фицина (мягкая эксфолиация) и папаина (глубокая чистка и борьба с акне) открывают новые перспективы для косметической индустрии [8, 25, 94].

Одной из важнейших современных тенденций является переход к персонализированным решениям по уходу за кожей. Прогресс в биотехнологиях и генетике открывает возможность создания индивидуальных средств ухода, адаптированных к особенностям конкретного типа кожи и состояния здоровья. Протеолитические ферменты могут быть «настроены» таким образом, чтобы обеспечивать индивидуальный подход к эксфолиации и лечению кожи, соответствующий уникальным генетическим предрасположенностям каждого человека к определенным проблемам, таким как акне, гиперпигментация и повышенная чувствительность кожи [92, 95].

«Умные» косметические средства на основе ферментов, диагностические инструменты на основе ферментов (например, биосенсоры) [96] и анализ кожи с поддержкой искусственного интеллекта [97] смогут адаптироваться к внешним изменениям, таким как колебания температуры или уровень загрязнения воздуха, для оптимизации процессов обновления кожи. Компании начинают фокусироваться на рекомендациях по уходу за кожей, основанных на ДНК-тестировании, где специальные ферменты адаптируются к индивидуальным потребностям кожи [92, 95].

Технология рекомбинантной ДНК, при которой генетически модифицированные микроорганизмы производят ферменты бромелин, фицин и папаин в контролируемых условиях с минимальным влиянием на окружающую среду, позволила достичь высокого уровня стабильности протеолитических ферментов, большого выхода ферментов и значимой протеолитической активности [24, 98]. Иммобилизация ферментов также расширяет сферу их

применения и снижает объемы образующихся отходов в косметической индустрии [36-38].

Устойчивое развитие и этичное происхождение ингредиентов приобретают все большее значение в косметической промышленности. Биотехнологические методы позволяют производить ферменты с помощью микробной ферментации (например, с использованием специально созданных штаммов бактерий и грибков), что снижает нагрузку на природу по сравнению с традиционными методами экстракции [99]. Переход к веганской продукции стимулирует использование растительных протеолитических ферментов, таких как бромелин, фицин и папаин, что согласуется с требованиями этики [100]. Параметры их производства могут быть оптимизированы для минимизации отходов, например, путем использования побочных продуктов сельского хозяйства (таких как стебли ананаса для получения бромелина или кожура папайи и фигового дерева для фицина) в качестве исходного материала. Этим компания сможет сократить объем отходов и повторно использовать ресурсы, которые иначе пошли бы на выброс, продвигая концепцию циркулярной экономики [6, 88]. Многие фирмы в косметической сфере уже внедряют принципы безотходного производства, перерабатывая вторсырье [94].

Еще одним направлением, коррелирующим с концепцией циркулярной экономики, является разработка стабильных ферментных формул, сохраняющих активность длительное время и позволяющих реже осуществлять повторные покупки, одновременно уменьшая объём упаковки. Продвинутые методы капсулирования могут защитить ферменты от инактивации, продлив срок годности косметических продуктов. В результате использования протеолитических ферментов образуются биоразлагаемые, нетоксичные отходы (например, аминокислоты, пептиды и простые сахара), которые не накапливаются в природе и являются многообещающей заменой традиционным химическим эксфолиантам, таким как микропластик, что позволяет сократить долговременное загрязнение природы [101].

Уход за кожей с регенерирующим эффектом — это еще одно многообещающее направление для протеолитических ферментов. Такие ферменты исследуются на предмет использования в антивозрастных средствах, поскольку они способствуют выработке коллагена и ускоряют обмен клеток, придавая коже высокую плотность и молодость, уменьшая морщины [102]. Способность определенных протеолитических ферментов, таких как

бромелин и папаин, способствовавшие заживлению ран используется в медицинских процедурах по уходу за кожей, направленных на восстановление и омоложение поврежденной кожи, одновременно предотвращая инфекционные заболевания и способствуя быстрому заживлению [73, 103].

Перспективы использования протеолитических ферментов в косметике выглядят многообещающими, с основными трендами, направленными на индивидуализацию, устойчивость, многофункциональность и совершенствование систем доставки. Интеграция биотехнологий, нанотехнологий и дерматологических исследований позволяет пересмотреть стандарты ухода за кожей и предложить решения, которые не только эффективнее, но и экологически безопасны, бережно относятся к коже и соответствуют индивидуальным потребностям, удовлетворяя меняющиеся запросы потребителей и производителей косметики. Однако для дальнейшего продвижения потребуется провести больше токсикологических исследований, длительных оценок безопасности, утвердить нормы регулирования и просвещать потребителей, чтобы разработать четкие рекомендации по ферментативному эксфолианту и уходу за кожей [24, 32, 92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной научной литературы свидетельствует о высоком потенциале протеолитических ферментов растительного происхождения — бромелина, фицина и папаина — в разработке эффективных и безопасных средств для ухода за кожей.

Биохимические особенности данных ферментов, включая мягкое разрушение белковых структур рогового слоя, способность стимулировать регенерацию тканей и выраженные противовоспалительные свойства, обуславливают перспективность их применения в составе эксфолиантов нового поколения. При этом использование натуральных источников, таких как побочные продукты переработки ананаса, инжира и папайи, соответствует современным требованиям к устойчивому производству и экологической ответственности косметической индустрии.

Сравнительный анализ свойств ферментов позволяет сделать следующие выводы:

- Все три фермента обладают высокой биосовместимостью и эффективностью при физиологических условиях, что снижает риск возникновения побочных реакций при их применении на коже.
- Бромелин отличается выраженным противовоспалительным действием, фицин проявляет

высокую селективность по отношению к белковым субстратам, папаин демонстрирует широкий спектр субстратной специфичности и антиоксидантную активность.

С позиции молекулярной косметологии перспективным направлением развития является разработка систем стабилизации ферментов, обеспечивающих их пролонгированную активность в готовых косметических продуктах. Использование технологий микрокапсулирования, липосомальных систем и биополимерных носителей представляет собой наиболее обоснованный путь повышения эффективности функционирования данных ферментов.

Таким образом, интеграция ферментных эксфолиантов растительного происхождения в косметические продукты не только улучшает их функциональные характеристики, но и способствует реализации концепции устойчивого развития в индустрии красоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Domsalla A. Occurrence and properties of proteases in plant latices / A. Domsalla, M. F. Melzig // Planta Medica. – 2008. – Vol. 74. – № 7. – P. 699–711.
2. Golovkin B. N. Latex and proteolytic enzymes in plants / B. N. Golovkin // Byulleten Glavnogo Botanicheskogo Sada. – 2006. – Vol. 191. – P. 157–160.
3. Radauer C. Evolutionary biology of plant food allergens / C. Radauer, H. Breiteneder // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 120. – №3. – P. 518–525.
4. Cohen L. W. Cloning and sequencing of papain-encoding cDNA / L. W. Cohen, V. M. Coghlan, L. C. Dihel // Gene. – 1986. – Vol. 48. – № 2-3. – P. 219–227.
5. Vernet T. Secretion of functional Papain precursor from insect cells. Requirement for N-glycosylation of the pro-region / T. Vernet, D. C. Tessier, C. Richardson, F. Laliberté, H. E. Khouri, A. W. Bell, A. C. Storer, D. Y. Thomas // Journal of Biological Chemistry. – 1990. – Vol. 265. – № 27. – P. 16661–16666.
6. Barrett A.J. Handbook of Proteolytic Enzymes / A. J. Barrett, N. D. Rawlings, J. F. Woessner // Academic Press. – New York, 1998.
7. Starley I. F. The treatment of paediatric burns using topical papaya / I. F. Starley, P. Mohammed, G. Schneider, S.W. Bickler // Burns. – 1999. – Vol. 25. – № 7. – P. 636–639.
8. Colletti A. Recent advances and insights into bromelain processing, pharmacokinetics and

- therapeutic uses / A. Colletti, S. Li, M. Marengo, S. Adinolfi, G. Cravotto // Appl. Sci. – 2021. – Vol. 11. – № 18. – Art. no. 8428.
9. Bhattacharya R. Resistance of bromelain to SDS binding / R. Bhattacharya, D. Bhattacharyya // Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Proteins Proteom. – 2009. – Vol. 1794. – № 5. – P. 698–708.
10. Rani A. Unanticipated behaviour of sorbitol towards the stability and activity of stem bromelain: an outlook through biophysical techniques / A. Rani, V. Pannuru // Process Biochem. – 2016. – Vol. 51. – № 7. – P. 1028–1039.
11. Li X. Research progress in the extraction, structural characteristics, bioactivity, and commercial applications of oat β -glucan: a review / X. Li, Y. Wu, R. Duan, H. Yu, S. Liu, Y. Bao // Foods. – 2024. – Vol. 13. – № 18. – Art. no. 4160.
12. Ataide J. A. Freeze-dried chitosan nanoparticles to stabilize and deliver bromelain / J. A. Ataide, D. C. Geraldes, E. F. Gérios, F. M. Bissaco, L. C. Cefali, L. Oliveira-Nascimento, P. G. Mazzola // J. Drug Deliv. Sci. Technol. – 2021. – Vol. 61. – Art. no. 102225.
13. Braham S. A. Effect of concentrated salts solutions on the stability of immobilized enzymes: influence of inactivation conditions and immobilization protocol / S. A. Brahman, E.-H. Siar, S. Arana-Peña, D. Carballares, R. Morellon-Sterling, H. Bavandi, D. de Andrades, J. F. Kornecki, R. Fernandez-Lafuente // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 4. – Art. no. 968.
14. Feng Y. Effect of CaCl_2 treatment on enzymatic browning of fresh-cut luffa (*Luffa cylindrica*) / Y. Feng, C. Feng, Y. Wang, S. Gao, P. Sun, Z. Yan, X. Su, Y. Sun, Q. Zhu // Horticulturae. – 2022. – Vol. 8. – № 6. – Art. no. 473.
15. Zhou W. Purification and characterization of bromelain from pineapple (*Ananas comosus* L.) peel waste / W. Zhou, C. Ye, L. Geng, G. Chen, X. Wang, W. Chen, R. Sa, J. Zhang, X. Zhang // J. Food Sci. – 2021. – Vol. 86. – № 1. – P. 385–393.
16. Adamantidi T. Utilization and bio-efficacy of carotenoids, vitamin A and its vitaminoids in nutricosmetics, cosmeceuticals, and cosmetics' applications with skin-health promoting properties / T. Adamantidi, M.-P. Lafara, M. Venetikidou, E. Likartsi, I. Toganidou, A. Tsoupras // Appl. Sci. – 2025. – Vol. 15. – № 4. – Art. no. 1657.
17. Kansakar U., Trimarco V., Manzi M. V., Cervi E., Mone P., Santulli G. Exploring the therapeutic potential of bromelain: applications, benefits, and mechanisms / U. Kansakar, V. Trimarco, M. V. Manzi, E. Cervi, P. Mone, G. Santulli // Nutrients. – 2024. – Vol. 16. – № 8. – Art. no. 2060.
18. Das S. Addressing the interaction of stem bromelain with different anionic surfactants, below, at and above the critical micelle concentration (CMC) in phosphate buffer at pH 7: physicochemical, spectroscopic, & molecular docking study / S. Das, P. Roy, P. S. Sardar, S. Ghosh // Int. J. Biol. Macromol. – 2024. – Vol. 271. – Art. no. 132368.
19. Rachmawati H. Bromelain encapsulated in self assembly nanoemulsion exhibits better debridement effect in animal model of burned skin / H. Rachmawati, E. Sulastri, M. I. Iwo, D. Safitri, A. Rahma // J. Nano Res. – 2016. – Vol. 40. – P. 158–166.
20. Kaur T., Kaur A., Grewal R. K. Kinetics studies with fruit bromelain (*Ananas comosus*) in the presence of cysteine and divalent ions / T. Kaur, A. Kaur, R. K. Grewal // J. Food Sci. Technol. – 2015. – Vol. 52. – № 10. – P. 5954–5960.
21. Alnajar L. A. M. Effect of some metal ions on the activity of bromelain enzyme purified from pineapple juice / L. A. M. Alnajar // AIP Conf. Proc. – 2023. – Vol. 2839. – Art. no. 060004.
22. Chakraborty A. J. Bromelain a potential bioactive compound: a comprehensive overview from a pharmacological perspective / A. J. Chakraborty, Mitra S., Tallei T. E., Tareq A. M., Nainu F., Cicia D., Dhama K., Emran T. B., Simal-Gandara J., Capasso R. // Life. – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 317.
23. Arshad Z. I. M. Bromelain: an overview of industrial application and purification strategies / Z. I. M. Arshad, Amid A., Yusof F., Jaswir I., Ahmad K., Loke S. P. // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2014. – Vol. 98. – № 17. – P. 7283–7297.
24. Kuo C.-H. Enzymes in biomedical, cosmetic and food application / C.-H. Kuo, H.-M. D. Wang, C.-J. Shieh // Catalysts. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – Art. no. 162.
25. Gonçalves S. Use of enzymes in cosmetics: proposed enzymatic peel procedure / S. Gonçalves // CosmEthically ACTIVE. – 2021. – Vol. 1. – № 1. – P. 29–35.
26. Vandorou M. A review on apple pomace bioactives for natural functional food and cosmetic products with therapeutic health-promoting properties / M. Vandorou Plakidis C., Tsompanidou I. M., Adamantidi T., Panagopoulou E. A., Tsoupras A. // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25. – № 13. – Art. no. 10856.
27. Devaraj K. B. Purification, characterization, and solvent-induced thermal stabilization of ficin from *Ficus carica* / K. B. Devaraj, P. R. Kumar, V. Prakash // J. Agric. Food Chem. – 2008. – Vol. 56. – № 23. – P. 11417–11423.
28. Tikhonov S. L. Efficiency of

- microencapsulation of proteolytic enzymes / S. L. Tikhonov Tikhonova N. V., Kudryashov L. S., Kudryashova O. A., Moskovenko N. V., Tretyakova I. N. // Catalysts. – 2021. – Vol. 11. – № 11. – Art. no. 1270.
29. Trevisol T. C. An overview of the use of proteolytic enzymes as exfoliating agents / T. C. Trevisol Henriques R. O., Souza A. J. A., Furigo A., Jr. // J. Cosmet. Dermatol. – 2022. – Vol. 21. – № 11. – P. 3300–3307.
30. Raskovic B. Identification, purification and characterization of a novel collagenolytic serine protease from fig (*Ficus carica* var. brown turkey) latex / B. Raskovic Bozovic O., Prodanovic R., Niketic V., Polovic N. // J. Biosci. Bioeng. – 2014. – Vol. 118. – № 6. – P. 622–627.
31. Baeyens-Volant D. A novel form of ficin from *Ficus carica* latex: purification and characterization / D. Baeyens-Volant, Matagne A., El Mahyaoui R., Wattiez R., Azarkan M. // Phytochemistry. – 2015. – Vol. 117. – P. 154–167.
32. Nascimento N. S. Enzymes for dermatological use / N. S. Nascimento Torres-Obreque K. M., Oliveira C. A., Rabelo J., Baby A. R., Long P. F., Young A. R., Rangel-Yagui C. d. O. // Exp. Dermatol. – 2024. – Vol. 33. – Art. no. e15008.
33. Zare H. Purification and autolysis of the ficin isoforms from fig (*Ficus carica* cv. Sabz) latex / H. Zare Moosavi-Movahedi A. A., Salami M., Mirzaei M., Saboury A. A., Sheibani N. // Phytochemistry. – 2013. – Vol. 87. – P. 16–22.
34. Rashidi Z. Enhanced stability of papain at extreme pHs and temperatures by its immobilization on cellulose nanocrystals coated with polydopamine / Z. Rashidi, A. Homaei, R. Fernandez-Lafuente // Process Biochem. – 2024. – Vol. 146. – P. 147–159.
35. Sim Y.-C. Stabilization of papain and lysozyme for application to cosmetic products / Y.-C. Sim, Lee S.-G., Lee D.-C., Kang B.-Y., Park K.-M., Lee J.-Y., Kim M.-S., Chang I.-S., Rhee J.-S. // Biotechnol. Lett. – 2000. – Vol. 22. – № 2. – P. 137–140.
36. Sorokin A. V. Chitosan graft copolymers with *N*-vinylimidazole as promising matrices for immobilization of bromelain, ficin, and papain / A. V. Sorokin Olshannikova S. S., Lavlinskaya M. S., Holyavka M. G., Faizullin D. A., Zuev Y. F., Artukhov V. G. // Polymers. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – Art. no. 2279.
37. Vasconcelos N. F. Papain immobilization on heterofunctional membrane bacterial cellulose as a potential strategy for the debridement of skin wounds / N. F. Vasconcelos Cunha A. P., Ricardo N. M. P. S., Freire R. S., Vieira L. d. A. P., Brígida A. I. S., Borges M. d. F., Rosa M. d. F., Vieira R. S., Andrade F. K. // Int. J. Biol. Macromol. – 2020. – Vol. 165. – P. 3065–3077.
38. Trevisol T. C. Starch- and carboxymethyl cellulose-based films as active beauty masks with papain incorporation / T. C. Trevisol Henriques R. O., Souza A. J. A., Cesca K., Furigo A. // Int. J. Biol. Macromol. – 2023. – Vol. 231. – Art. no. 123258.
39. Ayodipupo Babalola B. Therapeutic benefits of *Carica papaya*: a review on its pharmacological activities and characterization of papain / B. Ayodipupo Babalola Ifeolu Akinwande A., Otunba A. A., Ebenezer Adebami G., Babalola O., Nwifo C. // Arab. J. Chem. – 2024. – Vol. 17. – Art. no. 105369.
40. Kusumasari C. Development of a novel papain gel formulation: exploring different concentrations for smear-layer deproteinization and enhanced dentin bonding / C. Kusumasari Meidyawati R., Megantoro A., Tiara R., Meisky A., Darwish K. M., Abdou A. // Heliyon. – 2024. – Vol. 10. – Art. no. e39035.
41. LaLonde J. MUse of papain as a model for the structure-based design of cathepsin K inhibitors: crystal structures of two papain-inhibitor complexes demonstrate binding to S'-subsites / J. M. LaLonde, B. Zhao, W. W. Smith, C. A. Janson, R. L. DesJarlais, T. A. Tomaszek, T. J. Carr, S. K. Thompson, H. J. Oh, D. S. Yamashita // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – № 24. – P. 4567–4576.
42. Mamboya F. Papain, a plant enzyme of biological importance: a review / F. Mamboya, E. Amri // AJBB – 2012. – Vol. 8. – № 1. – P. 99–104.
43. Troncoso D. Production of plant proteases and new biotechnological applications: an updated review / D. Troncoso, A. Sánchez, M. Luján Ferreira // ChemistryOpen – 2022. – Vol. 11. – Art. no. e202200017.
44. Krishna S. H. Reverse micellar extraction for downstream processing of proteins/enzymes / S. H. Krishna, N. D. Srinivas, K. S. M. S. Raghavarao, N. G. Karanth // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. – 2002. – Vol. 75. – P. 119–183.
45. Packianathan N. Skin care with herbal exfoliants / N. Packianathan, R. Kandasamy // Functional Plant Sci. Biotechnol. – 2011. – Vol. 5. – № 1. – P. 94–97.
46. Tsipali O. I. Unveiling the utilization of grape and winery by-products in cosmetics with health promoting properties / O. I. Tsipali, E. Ayfantopoulou, A. Tzourouni, A. Ofrydopoulou, S. Letsiou, A. Tsoupras // Appl. Sci. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – Art. no. 1007.
47. Kumar V. Bromelain: a review of its

- mechanisms, pharmacological effects and potential applications / V. Kumar, B. Mangla, S. Javed, W. Ahsan, P. Kumar, V. Garg, H. Dureja // Food Funct. – 2023. – Vol. 14. – № 18. – P. 8101–8128.
48. Alara O. RMicrowave-assisted extraction of phenolic compounds from *Carica papaya* leaves: an optimization study and LC-QTOF-MS analysis / O. R. Alara, N. H. Abdurahman, H. A. Ali, N. M. Zain // Future Foods – 2021. – Vol. 3. – Art. no. 100035.
49. Liu J.-K. Natural products in cosmetics / J.-K. Liu // Nat. Prod. Bioprospect. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – Art. no. 40.
50. Sharma G. Bromelain: an enzyme expanding its horizon from food to pharmaceutical industry / G. Sharma, A. Vimal // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2023. – Vol. 24. – № 13. – P. 1715–1726.
51. Divakaran D. Exfoliation and physicochemical characterization of novel bioplasticizers from *Nelumbo nucifera* leaf for biofilm application / D. Divakaran, M. Sriariyanun, I. Suyambulingam, S. Mavinkere Rangappa, S. Siengchin // Heliyon – 2023. – Vol. 9. – Art. no. e22550.
52. Bresolin I. R. A. P. Incorporation of bromelain into dermatological bases: accelerated stability studies / I. R. A. P. Bresolin, I. T. L. Bresolin, P. G. Mazzola, E. B. Tambourgi // J. Chem. Eng. – 2014. – Vol. 8. – № 4. – P. 270–277.
53. Gurumallesh P.A. systematic reconsideration on proteases / P. Gurumallesh, K. Alagu, B. Ramakrishnan, S. Muthusamy // Int. J. Biol. Macromol. – 2019. – Vol. 128. – P. 254–267.
54. Sypka M. Keratinases as versatile enzymatic tools for sustainable development / M. Sypka, I. Jodłowska, A. M. Białykowska // Biomolecules – 2021. – Vol. 11. – № 12. – Art. no. 1900.
55. Hidayani W.D. Determination of the effect of EDTA and PCMB on purified bromelain activity from pineapple core and in vitro antiplatelet activity / W. A. Hidayani, S. Setiasih, S. Hudiyono // IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng. – 2020. – Vol. 763. – Art. no. 012054.
56. Meccariello L. The ion resonance and bromelain-vitamin C vs bromelain-vitamin C to prevent ankle complications in post-operative bimalleolar surgery / L. Meccariello, A. I. Bello, G. Bove, N. Gagliardo, D. Raffaele, L. Matera // Med. Glas. – 2024. – Vol. 21. – № 2. – P. 236–243.
57. Namkoong J. In-vitro efficacy investigation and an open-label, single-arm clinical study of a gentle micropeeling cream for sensitive and non-sensitive skin / J. Namkoong, S. Goswami, O. Tartar, I. Diaz, J. Wu // Cosmetics – 2022. – Vol. 9. – № 4. – Art. no. 138.
58. Ayuso M. Fig “*Ficus carica* L.” and its by-products: a decade evidence of their health-promoting benefits towards the development of novel food formulations / M. Ayuso, M. Carpene, O. Taofiq, T. G. Albuquerque, J. Simal-Gandara, M. B. P. P. Oliveira, M. A. Prieto, I. C. F. R. Ferreira, L. Barros // Trends Food Sci. Technol. – 2022. – Vol. 127. – P. 1–13.
59. Gagaoua M. Three-phase partitioning as an efficient method for the purification and recovery of ficin from Mediterranean fig (*Ficus carica* L.) latex / M. Gagaoua, N. Boucherba, A. Bouanane-Darenfed, F. Ziane, S. Nait-Rabah, K. Hafid, H.-R. Boudechicha // Sep. Purif. Technol. – 2014. – Vol. 132. – P. 461–467.
60. Kim H.-M. Papain suppresses atopic skin inflammation through anti-inflammatory activities using *in vitro* and *in vivo* models / H.-M. Kim, Y.-M. Kang, M. Lee, H.-J. An // Antioxidants – 2024. – Vol. 13. – № 4. – Art. no. 928.
61. Milošević J. Isolation, identification, and stability of ficin 1c isoform from fig latex / J. Milošević, L. Vrhovac, F. Đurković, B. Janković, S. Malkov, J. Lah, N.D. Polović // New J. Chem. – 2020. – Vol. 44. – № 31. – P. 15716–15723.
62. Shi Y. The genus *Ficus* (Moraceae) used in diet: its plant diversity, distribution, traditional uses and ethnopharmacological importance / Y. Shi, A. M. Mon, Y. Fu, Y. Zhang, C. Wang, X. Yang, Y. Wang // J. Ethnopharmacol. – 2018. – Vol. 226. – P. 185–196.
63. Huang L. Purification and characterization of a proteolytic enzyme from fig latex / L. Huang, H. Qu, L. Zhang, S. Du, S. Yang, D. Hao, X. Wang // Chem. Res. Chin. Univ. – 2008. – Vol. 24. – № 3. – P. 348–352.
64. Misran E. Properties of bromelain extract from different parts of the pineapple variety morris / E. Misran, A. Idris, S. H. Mat Sarip, H. Ya'akob // Biocatal. Agric. Biotechnol. – 2019. – Vol. 18. – Art. no. 101095.
65. Morea D. Circular economy and corporate social responsibility: towards an integrated strategic approach in the multinational cosmetics industry / D. Morea, S. Fortunati, L. Martiniello // J. Clean. Prod. – 2021. – Vol. 315. – Art. no. 128232.
66. Morellon-Sterling R. Ficin: a protease extract with relevance in biotechnology and biocatalysis / R. Morellon-Sterling, H. El-Siar, O. L. Tavano, Á. Berenguer-Murcia, R. Fernández-Lafuente // Int. J. Biol. Macromol. – 2020. – Vol. 162. – P. 394–404.
67. Baker P. Skin barrier function: the interplay of physical, chemical, and immunologic properties / P. Baker, C. Huang, R. Radi, S. B. Moll, E. Jules, J. L. Arbiser // Cells – 2023. – Vol. 12. – № 15. – Art. no. 138.

- no. 2745.
68. Boonkerd S. Antisolvent crystallization of papain / S. Boonkerd, L. Wantha // ChemEngineering – 2024. – Vol. 8. – № 1. – Art. no. 4.
69. Da Lopez R.E. Therapeutic proteases from plants: biopharmaceuticals with multiple applications / R. E. Da Lopez, R. N. Goncalves // J. Appl. Biotechnol. Bioeng. – 2019. – Vol. 6. – № 2. – P. 101–109.
70. Michalak M. Plant extracts as skin care and therapeutic agents / M. Michalak // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24. – № 18. – Art. no. 15444.
71. Sołdacka D. Evaluation of safety and efficacy of chemical peels with and without sonophoresis on selected skin parameters—a prospective comparative study / D. Sołdacka, W. Barańska-Rybak // Cosmetics – 2024. – Vol. 11. – № 4. – Art. no. 185.
72. Min K.H. Recent progress in flocculation, dewatering, and drying technologies for microalgae utilization: scalable and low-cost harvesting process development / K. H. Min, D. H. Kim, M.-R. Ki, S. P. Pack // Bioresour. Technol. – 2022. – Vol. 344. – Art. no. 126404.
73. Da Silva Melo A.E. Immobilization of papain in chitosan membranes as a potential alternative for skin wounds / A. E. C. da Silva Melo, F. S. R. de Sousa, A. M. dos Santos-Silva, E. G. do Nascimento, M. F. Fernandes-Pedrosa, C. A. C. X. de Medeiros, A. A. da Silva-Junior // Pharmaceutics – 2023. – Vol. 15. – № 11. – Art. no. 2649.
74. Morellon-Sterling R. Switch off/switch on of a cysteinyl protease as a way to preserve the active catalytic group by modification with a reversible covalent thiol modifier: immobilization of ficin on vinyl-sulfone activated supports / R. Morellon-Sterling, J. M. Bolivar, R. Fernandez-Lafuente // Int. J. Biol. Macromol. – 2022. – Vol. 220. – P. 1155–1162.
75. Sorokin A.V. Complexation of bromelain, ficin, and papain with the graft copolymer of carboxymethyl cellulose sodium salt and *N*-vinylimidazole enhances enzyme proteolytic activity / A. V. Sorokin, S. S. Goncharova, M. S. Lavlinskaya, M. G. Holyavka, D. A. Faizullin, Y. F. Zuev, M. S. Kondratyev, V. G. Artyukhov // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24. – № 14. – Art. no. 11246.
76. Holyavka M.G. Various options for covalent immobilization of cysteine proteases – ficin, papain, bromelain / M. G. Holyavka, S. S. Goncharova, V. G. Artyukhov // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26. – № 1. – Art. no. 547.
77. Bialas F. Biomimetic and biopolymer-based enzyme encapsulation / F. Bialas, D. Reichinger, C. F. W. Becker // Enzym. Microb. Technol. – 2021. – Vol. 150. – Art. no. 109864.
78. Casanova F. Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application—a review / F. Casanova, L. Santos // J. Microencapsul. – 2016. – Vol. 33. – № 1. – P. 1–17.
79. Chen Y.Y. A novel elastic liposome for skin delivery of papain and its application on hypertrophic scar / Y.-Y. Chen, Y.-H. Lu, C.-H. Ma, W.-W. Tao, J.-J. Zhu, X. Zhang // Biomed. Pharmacother. – 2017. – Vol. 87. – P. 82–91.
80. Park H. Bromelain-decorated nanoscale liposomes for mucus permeation and intestinal absorption in oral drug delivery / H. Park, S. Choi, B. S. Kang, H. Yu, J. Kim, H.-S. Jung, H. E. Jeong, P.-S. Chang // ACS Appl. Nano Mater. – 2024. – Vol. 7. – № 1. – P. 348–357.
81. Duskey J.T. Enzyme stability in nanoparticle preparations part 1: bovine serum albumin improves enzyme function / J. T. Duskey, F. da Ros, I. Ottoneilli, B. Zambelli, M. A. Vandelli, G. Tosi, B. Ruozzi // Molecules – 2020. – Vol. 25. – № 19. – Art. no. 4593.
82. Lei H. The preparation and catalytically active characterization of papain immobilized on magnetic composite microspheres / H. Lei, W. Wang, L.-L. Chen, X.-C. Li, B. Yi, L. Deng // Enzym. Microb. Technol. – 2004. – Vol. 35. – № 1. – P. 15–21.
83. Tang Y. Microencapsulation of bromelain from pineapple extract powder by industrially scalable complex coacervation / Y. Tang, H. B. Scher, T. Jeoh // LWT – 2022. – Vol. 167. – Art. no. 113775.
84. Redko Y. A. Development of a production method for ficin associates with micro-and nanoparticles of carboxymethyl chitosan / Y. A. Redko, S. S. Goncharova, M. G. Holyavka, M. S. Lavlinskaya, A. V. Sorokin, A. A. Mikhaylova, V. G. Artyukhov // Pharm. Chem. J. – 2024. – Vol. 58. – № 12. – P. 1267–1272.
85. Croisfelt F.M. Characterization of PNIPAAm-co-AAm hydrogels for modified release of bromelain / F. M. Croisfelt, J. A. Ataide, L. L. Tundisi, L. C. Cefali, M. d. A. Rebelo, J. L. D. Sánchez, T. G. da Costa, R. Lima, A. F. Jozala, M. V. Chaud // Eur. Polym. J. – 2018. – Vol. 105. – P. 48–54.
86. Peanparkdee M. Design and evaluation of bromelain-encapsulated alginate beads reinforced with gum arabic: formulation, characterization, and stability in simulated gastrointestinal conditions / M. Peanparkdee, P. Janchai, T. Aksornsri, P. Vaithanomsat // J. Agric. Food Res. – 2025. – Vol. 19. – Art. no. 101698.
87. Long Y. Supramolecular hydrogel-immobilized enzyme ficin as peroxidase mimics for

- colorimetric detection of glucose / Y. Long, Y. Pan, W. Zheng, D. Yi, H. Zheng // Microchem. J. – 2020. – Vol. 158. – Art. no. 105276.
88. Hu R. Production and characterization of antioxidative hydrolysates and peptides from corn gluten meal using papain, ficin, and bromelain / R. Hu, G. Chen, Y. Li // Molecules – 2020. – Vol. 25. – № 17. – Art. no. 4091.
89. Kortt A.A. Specificity and pH dependence of ficin-catalyzed hydrolyses. Comparisons with bromelain specificity / A. A. Kortt, J. A. Hinds, B. Zerner // Biochemistry – 1974. – Vol. 13. – № 9. – P. 2029–2037.
90. Dini I. New challenge of green cosmetics: natural food ingredients for cosmetic formulations / I. Dini, S. Laneri // Molecules – 2021. – Vol. 26. – № 14. – Art. no. 3921.
90. Rostkowska E. Dermatological management of aged skin / E. Rostkowska, E. Poleszak, K. Wojciechowska, K. Dos Santos Szewczyk // Cosmetics – 2023. – Vol. 10. – № 1. – Art. no. 55.
92. De la Fuente M. Enzyme therapy: current challenges and future perspectives / M. de la Fuente, L. Lombardero, A. Gómez-González, C. Solari, I. Angulo-Barturen, A. Acera, E. Vecino, E. Astigarraga, G. Barreda-Gómez // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22. – № 17. – Art. no. 9181.
93. Abraham R. A. Comprehensive review of pineapple processing and its by-product valorization in India / R. A. Abraham, J. T. Joshi, S. Abdullah // Food Chem. Adv. – 2023. – Vol. 3. – Art. no. 100416.
94. Barbulova A. New trends in cosmetics: by-products of plant origin and their potential use as cosmetic active ingredients / A. Barbulova, G. Colucci, F. Apone // Cosmetics – 2015. – Vol. 2. – № 2. – P. 82–92.
95. Milošević J. Comparative stability of ficin and papain in acidic conditions and the presence of ethanol / J. Milošević, B. Janković, R. Prodanović, N. Polović // Amino Acids – 2019. – Vol. 51. – № 5. – P. 829–838.
96. Wijayanti S.D. Recent advances in electrochemical enzyme-based biosensors for food and beverage analysis / S. D. Wijayanti, L. Tsvik, D. Haltrich // Foods – 2023. – Vol. 12. – № 17. – Art. no. 3355.
97. Escalé-Besa A. The use of artificial intelligence for skin disease diagnosis in primary care settings: a systematic review / A. Escalé-Besa, J. Vidal-Alaball, Q. Miró Catalina, V. H. G. Gracia, F. X. Marin-Gomez, A. Fuster-Casanovas // Healthcare – 2024. – Vol. 12. – № 7. – Art. no. 1192.
98. Gomes C. Biotechnology applied to cosmetics and aesthetic medicines / C. Gomes, A. C. Silva, A. C. Marques, J. Sousa Lobo, M. H. Amaral // Cosmetics – 2020. – Vol. 7. – № 2. – Art. no. 33.
99. Boukid F. Bioengineered enzymes and precision fermentation in the food industry / F. Boukid, S. Ganeshan, Y. Wang, M. Ç. Tülbek, M. T. Nickerson // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24. – № 12. – Art. no. 10156.
100. Troncoso D. Production of plant proteases and new biotechnological applications: an updated review / D. Troncoso, A. Sánchez, M. Luján Ferreira // ChemistryOpen – 2022. – Vol. 11. – Art. no. e202200017.
101. Bialkowski K. Proteolytic activity of cosmetic enzyme peel products / K. Bialkowski // Acta Biochim. Pol. – 2022. – Vol. 69. – № 4. – P. 895–899.
102. Na G.H. Skin anti-aging efficacy of enzyme-treated supercritical caviar extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / G. H. Na, S. Kim, H. M. Jung, S. H. Han, J. Han, Y. K. Koo // Nutrients – 2023. – Vol. 16. – № 1. – Art. no. 137.
103. Wu S.Y. Bromelain ameliorates the wound microenvironment and improves the healing of fire-arm wounds / S.-Y. Wu, W. Hu, B. Zhang, S. Liu, J.-M. Wang, A.-M. Wang // J. Surg. Res. – 2012. – Vol. 176. – № 2. – P. 503–509.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Панкова С. М., младший научный сотрудник кафедры биофизики и биотехнологии, ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Voronezh State University

Pankova S. M., Junior Researcher, Department of Biophysics and Biotechnology, Assistant of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Панкова С. М., Холявка М. Г., Журавлев И. А., Артюхов В. Г.

Холявка Марина Геннадьевна, д.б.н., профессор медико-биологического факультета кафедры биофизики и биотехнологии, профессор кафедры «Физика», ФГАОУ ВО Севастопольский государственный университет, Orcid ID 0000-0002-1390-4119

E-mail: holyavka@rambler.ru

Журавлев Иван Андреевич – студент и лаборант-исследователь кафедры высокомолекулярных соединений и колloidной химии; лаборант-исследователь кафедры биофизики и биотехнологии Воронежского государственного университета

E-mail: ivan.geranos@yandex.ru

Артюхов Валерий Григорьевич, проф., д.б.н., заведующий кафедрой биофизики и биотехнологии медико-биологического факультета

Holyavka Marina G., DSci. (Biology), Professor of the Faculty of Medicine and Biology, Department of Biophysics and Biotechnology, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Physics, Sevastopol State University, Orcid ID 0000-0002-1390-4119

E-mail: holyavka@rambler.ru

Zhuravlev Ivan A., Student and Laboratory Assistant of Polymer Science and Colloid Chemistry Department; Laboratory Assistant of Biophysics and Biotechnology Department of Voronezh State University;

E-mail: ivan.geranos@yandex.ru

Artyukhov Valeriy. G., DSci. (Biology), Full Professor, Head of the Department of Biophysics and Biotechnology

PROSPECTS OF USING CYSTEINE PROTEASES IN FUNCTIONAL COSMETICS FOR SKIN CARE

S.M. Pankova^{1,2}, M.G. Holyavka^{1,3*}, I.A. Zhuravlev¹, V.G. Artyukhov¹

¹ Voronezh State University

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

³ Sevastopol State University

Abstract. An analysis of the scientific literature indicates the high potential of plant proteases in the development of effective and safe skin care products. Enzyme peels are becoming a popular and effective cosmetic treatment for controlled skin exfoliation. Plant-based proteolytic enzymes such as bromelain, ficin, and papain are attracting attention as promising cosmetic and cosmeceutical ingredients due to their exfoliating and skin-restoring properties. These cysteine proteases gently destroy the protein structures of the stratum corneum and have pronounced anti-inflammatory properties. These enzymes catalyze the hydrolysis of keratin peptide bonds, promote the removal of dead cells from the outer layer of the epidermis, and stimulate cell renewal. Its mild but effective action makes bromelain, ficin and papain especially valuable in skin care: they promote better penetration of active ingredients and stimulate regeneration processes.

Traditionally, these enzymes have been extracted from fruit pulp, but recent studies have shown that pineapple peel, fig latex, and papaya peel are environmentally friendly and renewable sources. Their use is consistent with the principles of circular economy, helps reduce waste and promotes the efficient production of cosmetic ingredients. In addition, the ethical origin of ingredients is becoming increasingly important in the cosmetics industry, and the transition to vegan products is stimulating the use of plant enzymes. Biotechnological methods allow the production of enzymes using microbial fermentation (for example, using specially created strains of bacteria and micromycetes), which reduces the burden on nature compared to traditional extraction methods.

Strategies for stabilizing cysteine proteases include microencapsulation, encapsulation in liposomes and polymer carriers, which increases the service life of enzymes. Future trends in the use of these enzymes in cosmetology are related to the development of personalized skin care products, the integration of artificial intelligence and the improvement of enzyme delivery systems. An integrated approach will make it possible to create new effective and safe cosmetics that meet the high standards of modern cosmetology.

Key words: proteolytic enzymes, bromelain, ficin, papain, skin care.