INHIBITION OF TYROSINASE ACTIVITY BY GRAPE LEAF EXTRACT *VITIS VINIFERA L.* (VITACEAE)

Nguyen Thanh To Nhi*, Tran Gia Khiem, Doan Thanh Luan, Tran Thi Hoang Ngoc, Le Thi Thanh Lan
Nguyen Tat Thanh University

ARTICLE INFO

Received: 06/6/2022
Revised: 05/8/2022
Published: 08/8/2022

KEYWORDS

Inhibition of tyrosinase
Grape leaf
Vitis vinifera
Extract
Vitaceae

ABSTRACT

Arbutin and kojic acid are known as tyrosinase inhibitors commonly used in skin-lightening products. However, kojic acid causes skin sensitization, while arbutin is potentially cytotoxic. Researching natural-origin tyrosinase inhibitors is of great interest. This study aimed to evaluate the inhibitory effect of tyrosinase on grape leaf extract, *Vitis vinifera L.* The total extract of grape leaf was extracted by soaking 96º alcohol, chloroform, and water. The tyrosinase inhibitory effect of the grape leaf was evaluated through the reaction with L-DOPA (3,4-dihydroxy-L-phenylalanine), from which IC50 was calculated (concentration value capable of inhibiting 50% of the tyrosinase activity of the high potency). The results showed that all of the investigated extracts had tyrosinase inhibitory activity; the green grape leaf and red grape leaf extract in 96º alcohol showed the most obvious tyrosinase inhibitory effect. The red grape leaf extract in 96º alcohol had the strongest activity with IC50 = 0.197 mg/mL compared with 0.072 mg/mL of kojic acid.

KHẢO SÁT HOẠT TÍNH ỨC CHẾ TYROSINASE CỦA CAO CHIẾT LÁ NHO *VITIS VINIFERA L.* (VITACEAE)

Nguyễn Thanh Tố Nhi*, Trần Gia Khiêm, Đoàn Thành Luân, Trần Thị Hoàng Ngọc, Lê Thị Thanh Lan
Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

THÔNG TIN BÀI BÁO

Ngày nhận bài: 06/6/2022
Ngày hoàn thiện: 05/8/2022
Ngày đăng: 08/8/2022

TỪ KHÓA

Ức chế tyrosinase
Cao chiết
Vitis vinifera
Lá nho
Vitaceae

TÓM TẮT

Arbutin và axit kojic được biết đến là chất ức chế tyrosinase thường được sử dụng trong mỹ phẩm sản phẩm làm trắng da. Tuy nhiên, axit kojic gây ra nhạy cảm da, trong khi arbutin có khả năng gây độc tế bào. Do đó, việc tìm ra chất ức chế tyrosinase có nguồn gốc thiên nhiên đang rất được quan tâm. Nghiên cứu này nhằm đánh giá tác động ức chế enzyme tyrosinase của các cao chiết từ lá nho *Vitis vinifera L.*. Cao toàn phần của lá nho được chiết bằng phương pháp ngâm với chloroform, cồn 96º và nước. Tác động ức chế tyrosinase của các cao lá nho được đánh giá thông qua phản ứng với L-DOPA (3,4-dihydoxy-L-phenylalanin), từ đó tính IC_{50} (giá trị nồng độ có khả năng ức chế 50% hoạt tính enzyme tyrosinase) của các cao tiềm năng. Kết quả cho thấy, tất cả các cao khảo sát đều có hoạt tính ức chế tyrosinase, trong đó cao cồn 96º của lá nho xanh và lá nho đỏ thể hiện rõ nhất tác động ức chế tyrosinase. Cao cồn 96º của lá nho đỏ có hoạt tính mạnh nhất với IC_{50} = 0,197 mg/mL so với 0,072 mg/mL của axit kojic.

DOI: https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6121

* Corresponding author. *Email:nttnhi@nttu.edu.vn*

1. Giới thiệu

Trong các tế bào động vật hoặc thực vật, một sắc tố được định nghĩa là bất kỳ chất tạo màu do chúng phản xạ và hấp thụ một số sóng ánh sáng đặc hiệu. Trong các sắc tố sinh học đó, melanin (theo tiếng Hy Lạp có nghĩa là đen) được phân bố rộng rãi nhất và được tìm thấy trong suốt quá trình phát sinh loài, từ các vi sinh vật cho đến động vật. Ở người, melanin được tìm thấy chủ yếu trong da, tóc, võng mạc, nó được tiết ra bởi tế bào sắc tố phân bố ở lớp đáy của biểu bì. Vai trò của melanin là bảo vệ da khỏi tác hại của tia tử ngoại, đặc biệt là tia cực tím B bằng cách hấp thụ và tán xạ ánh sáng mặt trời và loại bỏ các gốc oxy hóa tự do [1]. Các rối loạn khác nhau ở da là kết quả của sự tích tụ quá mức sắc tố ở biểu bì. Tăng sắc tố có thể do tăng tế bào tạo sắc tố hoặc do tăng hoạt động của các enzym hình thành sắc tố . Enzym tyrosinase (EC 1.14.18.1) được phân bố rộng rãi trong nấm, động vật và thực vật, là một enzym monooxygenase có chứa đồng tham gia vào hai phản ứng riêng biệt của quá trình chuyển hóa melanin; một là hydroxyl hóa monophenol thành Odiphenol, hai là oxi hóa O-diphenol thành O-quinon; sau đó, Oquinon tham gia một loạt các phản ứng để tạo thành melanin [2]. Ngoài ra, tyrosinase cũng đóng vai trò trong phản ứng hóa nâu của trái cây và rau quả. Màu nâu thường làm hỏng màu sắc của các sản phẩm thực phẩm có nguồn gốc thực vật, điều này có thể cho thấy chất lượng dinh dưỡng của nó bị hư hỏng. Do đó, các chất ức chế tyrosinase đã và đang được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh tăng sắc tố và trong mỹ phẩm hoặc thực phẩm như một yếu tố làm trắng da, ngăn ngừa sự hư hỏng nhanh của thực phẩm. Arbutin và axit kojic được biết đến là chất ức chế tyrosinase thường được sử dụng trong mỹ phẩm sản phẩm làm trắng da. Về mặt lâm sàng, các chất khử sắc tố này được áp dụng cho trị liệu tăng sắc tố. Tuy nhiên, axit kojic gây ra nhạy cảm da, trong khi arbutin có khả năng gây độc tế bào [3]-[5]. Do đó. việc tìm ra chất ức chế tyrosinase có nguồn gốc thiên nhiên đang rất được quan tâm nghiên cứu.

Vitis vinifera L. (Vitaceae) là một loài thực vật thuộc chi *Vitis*, có nguồn gốc từ Vùng Địa Trung Hải. Phần lớn loài này được sử dụng trong công nghiệp nấu rượu, làm thực phẩm. Các bộ phận của cây nho như quả nho, cũng như rượu vang và sản phẩm phụ chính yếu của nó - bã nho – đã và đang được nghiên cứu rộng rãi. Bên cạnh đó, quá trình chế biến nho công nghiệp cũng tạo ra các phụ phẩm, chẳng hạn như lá nho. Từ xa xưa, lá nho *V. vinifera* đã được sử dụng trong y học do có các hoạt tính sinh học bao gồm bảo vệ gan, chống co thắt, hạ đường huyết và điều hòa máu, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm, kháng ung thư, kháng virus và đặc biệt là chất chống oxy hóa [6]. Nước ép lá nho cũng được sử dụng như một chất khử trùng trong nước rửa mắt. Các nghiên cứu trước đây cho thấy sự hiện diện của một số thành phần hóa học trong lá nho như axit hữu cơ, axit phenolic, flavonols, tannin, procyanidin, anthocyanin, lipid, enzym, vitamin, carotenoid, tecpen và đường khử hoặc không khử [7], [8]. Như vậy, lá nho *V. vinifera* là một nguồn cung cấp các hợp chất có đặc tính dinh dưỡng và hoạt tính sinh học, đồng thời giải quyết được các vấn đề về xử lý phát sinh từ một lượng lớn các sản phẩm phụ tạo ra bởi ngành sản xuất rượu vang và nước trái cây. Theo nghiên cứu của Mariacaterina Lianza và cộng sự cho thấy có mối tương quan tuyến tính giữa hàm lượng phenolic tổng và hoạt tính ức chế tyrosinase, cụ thể trong 90 thảo dược được khảo sát thì lá nho vừa có hoạt tính ức chế tyrosinase vừa có hoạt tính ức chế elastase, trong đó cao chiết bằng EtOH/nước (1:1) ở nồng độ 50 µg/ml cho hiệu quả ức chế tyrosinase là 42% [9]. Mặt khác, theo một nghiên cứu khác của Lin và cộng sự về động học hoạt tính ức chế tyrosinase của lá nho cho kết quả hoạt tính ức chế tyrosinase của dịch chiết lá nho đỏ đạt giá trị IC50 là 3,84 mg/ml [7].

Tại Việt Nam, hoạt tính ức chế tyrosinase đã được tiến hành trên các đối tượng như nấm linh chi, hoa hòe, củ mài, lá tía tô, dâu tằm đen [10], [11]. Tuy nhiên, chưa tìm thấy nghiên cứu hoạt tính ức chế tyrosinase của lá nho *V. vinifera.* Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành chiết cao lá nho xanh và lá nho đỏ với các dung môi khác nhau và xác định hoạt tính kháng tyrosinase của cao chiết. Nghiên cứu nhằm góp phần cung cấp nguồn nguyên liệu cho sản phẩm làm trắng da trong tương lai.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Dược liệu

Lá bánh tẻ của cây nho đỏ (giống nho Cardinal) và cây nho xanh (giống nho NH-48) – loại lá đã trưởng thành, không quá non và quá già được thu hái tại nhà vườn ở thôn Thái An, xã Phước Thuận, huyện Ninh Phước, tỉnh Ninh Thuận. Sau khi thu hái, lá được rửa sạch, phơi trong râm cho khô; lá khô tiếp tục được xay thành bột thô để chiết xuất. Bột thô được bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

2.2. Hóa chất

Enzym mushroom tyrosinase của Sigma Chemical Co. (St. Louis, U.S.A), L – DOPA (3,4-dihydroxy-L-phenylalanine), axit kojic của Himedia, Ấn Độ, $NaH_2PO_4.2H_2O$, $Na_2HPO4.12H_2O$, chloroform, cồn ethanol (EtOH), dimethyl sulfoxide (DMSO) của Trung Quốc

2.3. Phương pháp định tính sơ bộ thành phần hóa thực vật trong bột lá nho

Bột lá nho xanh và lá nho đỏ được định tính sơ bộ các thành phần hóa thực vật bằng phương pháp định tính theo quy trình của trường Đại học Dược Khoa Rumani được cải tiến bởi Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh [12].

2.4. Phương pháp chiết xuất các cao lá nho

Cao dược liệu được chiết xuất bằng cách ngâm lạnh bột dược liệu thô đã chuẩn bị ở mục 2.1 với các loại dung môi khác nhau là chloroform, cồn 96°, nước, thực hiện 3 lần, mỗi lần 24 giờ, với các tỷ lệ dược liệu – dung môi lần lượt là 1:10, 1:7,5, 1:5. Tất cả các dịch chiết được thu hồi dung môi bằng máy cô quay chân không ở nhiệt độ 45 – 48°C thu được các cao toàn phần của 2 loại lá nho: cao chloroform nho đỏ (ĐCF), cao cồn 96° nho đỏ (Đ96), cao nước nho đỏ (ĐN); cao chloroform nho xanh (XCF), cao cồn 96° nho xanh (X96), cao nước nho xanh (XN). Cao dược liệu được bảo quản ở nhiệt độ 4 – 8°C cho các thử nghiệm tiếp theo [10], [11].

2.5. Phương pháp xác định hoạt tính ức chế tyrosinase in vitro

2.5.1. Sàng lọc hoạt tính ức chế enzym tyrosinase của các cao

Các cao cồn 96°, chloroform của hai loại lá nho được hòa tan trong DMSO ở nồng độ 10 mg/mL, các cao còn lại được hòa tan trong đệm natri phosphat 50 mM pH = 6,5 ở nồng độ 10 mg/mL. Tyrosinase và L-DOPA được hòa tan trong đệm phosphat với nồng độ tương ứng là 100 U/mL và 10 mM. Hỗn hợp phản ứng gồm 10 µL dung dịch cao chiết, 80 µL dung dịch đệm phosphate, 30 µL tyrosinase 100 U/mL, được ủ trong đĩa 96 giếng ở nhiệt độ phòng 10 phút, sau đó thêm 80 µL L-DOPA 10 mM, ủ tiếp ở nhiệt độ phòng, 30 phút. Mẫu được đem đo quang phổ ở bước sóng 490 nm, kojic axit được sử dụng làm chứng dương [13]. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

Đánh giá % ức chế tyrosinase theo công thức:

$$\%\ \text{Ức chế} = \frac{(\mathbf{A}-\mathbf{B})-(\mathbf{C}-\mathbf{D})}{(\mathbf{A}-\mathbf{B})}\mathbf{x100}$$

Trong đó: A: độ hấp thu của mẫu chứng (đệm phosphat, dung môi, enzym và L-DOPA, không có cao chiết). B: độ hấp thu của mẫu trắng chứng (đệm phosphat, dung môi, L-DOPA và không có cao chiết và enzyme). C: độ hấp thu của mẫu thử (đệm phosphate, cao chiết, enzyme và L-DOPA). D: độ hấp thu của mẫu trắng thử (đệm phosphate, cao chiết, L-DOPA, không có enzym).

2.5.2. Xác định IC_{50} của các cao tiềm năng

Dựa vào kết quả sàng lọc tác động ức chế tyrosinase và chọn ra các cao có tiềm năng. Với mỗi cao, tiến hành pha thành dãy nồng độ và xác định % ức chế tyrosinase ở từng nồng độ. Axit kojic được dùng làm chất đối chứng dương. Các thành phần phản ứng và quy trình thực hiện giống thử nghiệm sàng lọc hoạt tính ức chế enzym tyrosinase của các cao. Thiết lập phương trình hồi qui

tuyến tính mô tả sự liên quan giữa C với phần trăm ức chế tyrosinase của chất khảo sát: $y = ax + b$ với y là % ức chế, x là nồng độ cao trong giếng; từ đó tính toán giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế 50% hoạt tính tyrosinase của các cao chiết).

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả định tính sơ bộ thành phần hóa học của bột lá nho

Kết quả định tính sơ bộ thành phần hóa học của bột lá nho được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. *Kết quả định tính sơ bộ thành phần hóa thực vật*

Nhóm hợp chất	Kết quả định tính	
	Bột lá nho xanh	Bột lá nho đỏ
Carotenoid	+++	++++
Tinh dầu	-	-
Triterpenoid tự do	++++	++
Alkaloid	-	-
Coumarin	-	-
Anthraglycosid	-	-
Flavonoid	-	+++
Glycoside tim		
Tannin	+	++
Hợp chất phenolic	+++	+++
Saponin	+++	++
Axit hữu cơ	++	++
Chất khử	+++	-

Từ kết quả ở Bảng 1, nghiên cứu nhận thấy những thành phần thường có trong lá nho đỏ và nho xanh gồm triterpenoid tự do, flavonoid, tannin, các hợp chất phenolic, saponin, axit hữu cơ. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của H. Kiesewetter và cộng sự (2000) cho rằng chiết xuất lá cây nho đỏ là thuốc thảo dược bao gồm nhiều flavonoid là thành phần hoạt tính chính [14], và cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Fabiana Labanca và cộng sự đã chứng minh trong lá nho đặc biệt giàu hợp chất polyphenolic [15]. Flavonoid là một nhóm các hợp chất bao gồm flavanol, flavon, flavonoid, flavanones, isoflavone và anthocyanidins, chúng đã được chứng minh là các chất ức chế tyrosinase tự nhiên, flavonol thực hiện hoạt động ức chế tyrosinase theo cách cạnh tranh bằng cách oxy hóa L-dopa như là một cơ chất. Ngoài ra, các triterpenoid cũng được báo cáo có tác động lên quá trình ức chế tyrosinase [16].

3.2. Kết quả sàng lọc hoạt tính ức chế tyrosinase in vitro

Hoạt tính ức chế tyrosinase của các cao được trình bày trong Bảng 2. Trong 6 cao lá nho khảo sát, cao cồn 96° có phần trăm ức chế tyrosinase lớn hơn 50% tại nồng độ khảo sát là 0,5 mg/mL. Do đó, cao cồn 96° của lá nho đỏ và lá nho xanh được lựa chọn để tiếp tục xác định nồng độ IC_{50}.

Bảng 2. *Sàng lọc hoạt tính ức chế tyrosinase của các cao lá nho*

Cao	Nồng độ (mg/mL)	% ức chế tyrosinase (%)
ĐCF	0,5	39,04 ± 1,34
Đ96		70,26 ± 2,1
ĐN		49,59 ± 2,42
XCF		34,55 ± 1,84
X96		70,01 ± 1,26
XN		43,72 ± 1,33
Axit kojic	0,2	72,18 ± 1,28

Kết quả trên cho thấy dung môi cồn 96º chiết được các thành phần có hoạt tính ức chế tyrosinase trong lá nho, tương tự như nghiên cứu của MauraFerri và cộng sự (2017). Nghiên cứu này chỉ ra rằng, chiết xuất bã rượu bằng cồn thu được hàm lượng phenolic và hoạt tính ức chế tyrosinase cao hơn so với chiết xuất bã rượu bằng nước [17]. Đồng thời, kết quả trong nghiên cứu này tương tự với kết quả nghiên cứu của D. Michailidis và cộng sự (2021), hoạt tính ức chế tyrosinase của cao chiết hạt nho theo phương pháp chiết cồn kết hợp siêu âm cho % ức chế tyrosinase là 75 ± 0,7% ở nồng độ 0,5 mg/mL [18]. Mặt khác, khi so sánh với kết quả nghiên cứu của Trần Phạm Tuệ Hưng và cộng sự (2014), hoạt tính ức chế tyrosinase của các cao chiết từ cây Huỳnh anh (*Allamanda neriifolia*) cho thấy cao chiết từ thân leo ức chế tyrosinase mạnh nhất khi cùng nồng độ 550 µg/mL thì cao thân leo ức chế 59,62%; còn mẫu rễ ức chế 27,67%; mẫu cao thân trục ức chế 40,60%; mẫu cao lá ức chế 15,40% hoạt tính ức chế tyrosinase. Như vậy, cao toàn phần lá nho đỏ và lá nho xanh chiết bằng cồn 96º có hoạt tính ức chế tyrosinase cao hơn các mẫu cao toàn phần của cây Huỳnh anh [19].

3.3. Kết quả xác định IC_{50} của các cao tiềm năng và axit kojic

Phương trình hồi quy tương quan giữa C của cao Đ96 và cao X96 với phần trăm ức chế tyrosinase và giá trị IC_{50} của các cao này được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. *IC_{50} của các cao tiềm năng so với axit kojic trong thử nghiệm ức chế tyrosinase*

	Phương trình hồi quy	IC_{50} (mg/mL)
Cao Đ96	y = 0,0664x + 36,918 (R^2 = 0,994)	0,197
Cao X96	y = 0,08x + 30,509 (R^2 = 0,995)	0,243
Axit kojic	y = 0,1831x + 36,785 (R^2 = 0,996)	0,072

Theo kết quả của Bảng 3 cho thấy, IC_{50} của cao Đ96 và cao X96 lần lượt là 0,197 mg/mL và 0,243 mg/mL, thấp hơn so với axit kojic (IC_{50} = 0,072 mg/mL). Kết quả nghiên cứu này cho giá trị IC_{50} của lá nho đỏ cao hơn so với nghiên cứu của Lin Yung-Seng và cộng sự, IC_{50} của cao chiết lá nho đỏ bằng cồn 70 là 3,84 mg/mL [7]. Mặt khác, khi so sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hạnh Trúc và cộng sự (2020), IC_{50} của cao toàn phần từ lá nho đỏ và lá nho xanh chiết bằng cồn 96 thấp hơn cao phân đoạn etyl acetat lá tía tô (0,14 mg/mL) [10].

4. Kết luận

Nghiên cứu "Khảo sát hoạt tính ức chế tyrosinase của cao chiết lá nho *Vitis vinifera l.* (Vitaceae)" đã cho thấy tác dụng ức chế tyrosinase của cao chiết lá nho đỏ và cao chiết lá xanh với dung môi chiết cồn 96º là cao nhất. Trong đó, % ức chế tyrosinase và IC_{50} của cao chiết lá nho đỏ và lá nho xanh ở nồng độ 0,5 mg/mL lần lượt là 70,26 ± 2,1 (IC_{50} = 0,197 mg/mL) và 70,01 ± 1,26 (IC_{50} = 0,243 mg/mL). Như vậy, lá nho đỏ và lá nho xanh được xem như nguồn nguyên liệu thiên nhiên có khả năng ức chế tyrosinase. Do đó, cần được nghiên cứu sâu hơn về hoạt tính ức chế tyrosinase bằng các phương pháp khác như xác định hàm lượng melanin, xác định độc tính của lá nho đỏ và lá nho xanh trên tế bào B16F10 melanoma, cũng như xác định thành phần hóa học của hai loại lá nho – phụ phẩm của ngành thực phẩm và sản xuất rượu vang, để có hướng ứng dụng trong các sản phẩm làm trắng da, chống nám và sạm da.

Lời cám ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đại học Nguyễn Tất Thành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

[1] M. Brenner and V. J. Hearing, "The protective role of melanin against UV damage in human skin," *Photochemistry and photobiology*, vol. 84, no. 3, pp. 539-549, 2008.

[2] M. T. H. Khan, "Molecular design of tyrosinase inhibitors: A critical review of promising novel inhibitors from synthetic origins," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 79, no. 12, pp. 2277-2295, 2007.

[3] R. Sarkar, P. Arora, and K. V. Garg, "Cosmeceuticals for hyperpigmentation: what is available?," *Journal of cutaneous and aesthetic surgery,* vol. 6, no. 1, p. 4, 2013.
[4] C. L. Burnett *et al.*, "Final report of the safety assessment of kojic acid as used in cosmetics," *International journal of toxicology,* vol. 29, no. 6_suppl, pp. 244S-273S, 2010.
[5] W. Zhu and J. Gao, "The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders," in *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2008, vol. 13, no. 1, pp. 20-24: Elsevier.
[6] F. Fernandes *et al.*, "Vitis vinifera leaves towards bioactivity," *Industrial crops and products,* vol. 43, pp. 434-440, 2013.
[7] Y.-S. Lin *et al.*, "Kinetics of tyrosinase inhibitory activity using Vitis vinifera leaf extracts," *BioMed Research International,* vol. 2017, pp. 1-6, 2017.
[8] J. Gabaston *et al.*, "Stilbenes from grapevine root: a promising natural insecticide against Leptinotarsa decemlineata," *Journal of Pest Science,* vol. 91, no. 2, pp. 897-906, 2018.
[9] M. Lianza, M. Mandrone, I. Chiocchio, P. Tomasi, L. Marincich, and F. Poli, "Screening of ninety herbal products of commercial interest as potential ingredients for phytocosmetics," *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry,* vol. 35, no. 1, pp. 1287-1291, 2020.
[10] T. H. T. Nguyen, T. D. Nguyen, T. D. Vo, Q. T. Nguyen, and N. T. Huynh, "Evaluation of Tyrosinase Inhibitory Effect and Antioxydant Activity of Perilla Extracts," (in Vietnamese), *Ho Chi Minh City Journal of Medicine,* vol. 24, no. 3, pp. 94-97, 2020.
[11] H. D. Nguyen, L. H. H. Nguyen, V. M. Le, B. C. Phung, and Q. L. Le, "Depigmenting effect of Sophora japonica L. in B16F10 melanoma cells," (in Vietnamese), *Journal of Science technology and Food Processing,* vol. 18, no. 1, pp. 14-20, 2018.
[12] H. Tran, *Textbook of Research methods in pharmacognosy*. Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, 2014, pp. 25-49.
[13] H.-C. Huang, W.-Y. Hsieh, Y.-L. Niu, and T.-M. Chang, "Inhibition of melanogenesis and antioxidant properties of Magnolia grandiflora L. flower extract," *BMC Complementary and Alternative Medicine,* vol. 12, no. 1, pp. 1-9, 2012.
[14] H. Kiesewetter *et al.*, "Efficacy of Orally Administered Extract of Red Vine Leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in Chronic Venous Insufficiency (Stages l-ll)," *Arzneimittelforschung,* vol. 50, no. 02, pp. 109-117, 2000.
[15] F. Labanca *et al.*, "New Insights into the Exploitation of Vitis vinifera L. cv. Aglianico Leaf Extracts for Nutraceutical Purposes," *Antioxidants,* vol. 9, no. 8, p. 708, 2020.
[16] P. K. Mukherjee, R. Biswas, A. Sharma, S. Banerjee, S. Biswas, and C. Katiyar, "Validation of medicinal herbs for anti-tyrosinase potential," *Journal of Herbal Medicine,* vol. 14, pp. 1-16, 2018.
[17] M. Ferri *et al.*, "White grape pomace extracts, obtained by a sequential enzymatic plus ethanol-based extraction, exert antioxidant, anti-tyrosinase and anti-inflammatory activities," *New biotechnology,* vol. 39, pp. 51-58, 2017.
[18] D. Michailidis, A. Angelis, P. E. Nikolaou, S. Mitakou, and A. L. Skaltsounis, "Exploitation of Vitis vinifera, Foeniculum vulgare, Cannabis sativa and Punica granatum by-product seeds as dermo-cosmetic agents," *Molecules,* vol. 26, no. 3, p. 731, 2021.
[19] P. T. H. Tran, T. M. H. Nguyen, and N. D. P. Quach, "Studying antibacterial, antioxidantand tyrosinase inhibition activities of golden trumpet (Allamanda neriifolia)," (in Vietnamese), *Science & Technology Development,* vol. 17, no. T3-2014, p. 62, 2014.