

Dr n. med. Monika Paul-Samojedny

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej
Wydziału Farmaceutycznego z OML, SUM w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

Składniki aktywne dermokosmetyków o działaniu anti-aging

Starzeniu się skóry towarzyszy utrata zdolności do wiązania wody i zatrzymywania jej w naskórku, czego konsekwencją jest odwodnienie i suchość oraz utrata elastyczności przez skórę.

Ponadto dochodzi do zmian w obrębie naskórka, który staje się cieńszy i szorstki, a także do zmniejszenia tempa namnażania keratynocytów, zmniejszenia aktywności fibroblastów oraz włókien kolagenowych i elastynowych. Skutkiem wymienionych zmian jest znaczne zaznaczenie zmarszczek mimicznych oraz pojawienie się drobnych, a następnie pogłębiających się zmarszczek wokół kącików oczu i ust. Obserwuje się również niejednolite wydzielanie melaniny prowadzące do pojawienia się plam pigmentacyjnych. Znanych jest wiele związków wykazujących działanie anti-aging, wchodzących w skład dermokosmetyków. Należą do nich m.in. peptydy, czynniki wzrostu, związki o różnym charakterze zawarte w ekstraktach roślinnych, antyoksydanty oraz komórki macierzyste pochodzenia roślinnego.

Peptydy w terapii anti-aging

Jedną z grup związków stosowanych w terapii anti-aging stanowią peptydy (ich ilość

maleje z wiekiem bądź dochodzi do zaburzenia ich syntezy) wykazujące działanie modulatoryczne, które wpływają na poprawę metabolizmu komórek skóry, co również przyczynia się do hamowania procesu jej starzenia. Do związków o wymienionym działaniu należą tzw. peptydy biomimetyczne (związki zsyntetyzowane, naśladujące naturalne peptydy; obecnie znanych ponad 300), charakteryzujące się, oprócz działania przeciwstarzeniowego, również zdolnością powstrzymywania wypadania włosów i powstawania przebarwień, jak również wykazujące działanie antycellulitowe. Do peptydów o działaniu anti-aging należą: Acetyl Decapeptide-3 (wspomaga tworzenie nowych komórek skóry, redukuje drobne zmarszczki i zapobiega powstawaniu nowych), Decapeptide-4 (CG-IDP2) (wzmacnia elastyczność, wpływa na syntezę elastyny i kolagenu), Oligopeptide-24 (CG-EDP3) (redukuje zmarszczki, wpływając na proliferację komórkową), Tripeptide-6 (CG-CTP) (odpowiada za optymalne nawilżenie skóry poprzez zwiększenie wiązania

wody w skórze właściwej), Copper Tripeptide-I (CG-peptyd miedzi) (wpływa na proliferację komórkową).

Czynniki wzrostu w dermokosmetykach o działaniu anti-aging

Działanie przeciwstarzeniowe wykazują również czynniki wzrostu odpowiadające m.in. za stymulowanie komórek do podziału, wzrostu czy różnicowania. Aktualnie w kosmologii wykorzystuje się dwa rodzaje czynników wzrostu – produkowane w systemach bakteryjnych albo uzyskiwane z bogatopłytkowego osocza. Podczas zabiegów mezoterapii podaje się śródskórnie osocze bogatopłytkowe, które stymuluje fibroblasty do syntezy kolagenu typu III i IV. W efekcie dochodzi do stymulacji powstawania nowych naczyń krwionośnych i lepszego ukrwienia i odżywienia skóry, regeneracji naskórka, nawilżenia i tym samym jej odmłodzenia. Tego rodzaju działanie wykazuje m.in. EGF (nabłonkowy czynnik wzrostu), IGF-I (insulino-podobny czynnik wzrostu) oraz bFGF (podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów).

Składniki roślinne a działanie anti-aging

Dużą grupę związków o udowodnionym działaniu przeciwstarzeniowym stanowią składniki pochodzenia roślinnego, części których charakterystykę przedstawiono poniżej.

Bajkalina

Niewątpliwie warto wspomnieć o bajkalinie – substancji występującej w tarczycy bajkalskiej. Bajkalina wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe^[1] i antyoksydacyjne, przeciwdziałając fotostarzeniu się skóry^[2,3]. Ponadto wymieniona substancja ma zdolność stymulowania aktywności telomerazy w fibroblastach, co powoduje zwiększenie liczby podziałów tych komórek z 50 do 55 cykli.

Nanolipidy

Zastosowanie w kosmetykach anti-aging znalazły również w ostatnim czasie nanocząsteczki, a szczególnie nanostrukturalne nośniki lipidowe (NLC), otrzymywane dzięki połączeniu stałych lipidów z olejami (np. Miglyol 812, Capmul MCM)^[4]. Spośród wymienionej grupy nośników działanie przeciwstarzeniowe wykazuje nanolipid GY – polipeptyd (Sh-Polypeptide-7), kapsulkowany w nanoliposomy hGH o strukturze podobnej do struktury ludzkiego hormonu wzrostu, uzyskany w wyniku fermentacji mikrobiologicznej. Jest to polipeptyd zamknięty w nanoliposomach, który stymuluje wzrost i podziały komórkowe (np. fibroblastów), poprawia teksturę skóry i jej wygląd. Udowodniono także, że nanolipid GY jest także bardziej skuteczny od arbutyny, dobrze znanej w kosmetyce ze swego działania obniżającego poziom melaniny w skórze^[5].

Oprócz nanolipidów zastosowanie znajdują także nanoemulsje, czyli przezroczyste, jednorodne, układy wodno-olejowe oparte o związki powierzchniowo czynne. Wymienione układy pozwalają nie tylko na łatwe wprowadzanie substancji aktywnych biologicznie, ale również zapewniają większą efektywność działania znajdujących się w nich aktywnych składników kosmetycznych^[6].

Colostrum

Spośród naturalnych związków o działaniu anti-aging należy również wspomnieć o *colostrum* (inna nazwa – siara). To pierwsze mleko wytwarzane przez samice ssaków w ciągu pierwszych 24-72 godzin po porodzie. Jest to złożona substancja bogata w składniki odżywcze, przeciwciała i czynniki wzrostu. Zawiera ponad 250 związków chemicznych z 40-krotnie większym udziałem biologicznie aktywnych składników w porównaniu z mlekiem. Oprócz immunoglobulin i czynników wzrostu *colostrum* zawiera laktoferynę, lizozym, laktoperoksydazę oraz PRP (polipeptyd bogaty w prolinę), a także witaminy roz-

puszczalne w tłuszczach A, D, E i K oraz witaminy rozpuszczalne w wodzie: B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP, C, H, jak również kwas pantotenowy, kwas foliowy, kwas nikotynowy, inozytol, cholinę i inne. Szczególnie dużą zawartość, wyższą niż w mleku, obserwuje się w przypadku witamin A i E. W skład *colostrum* wchodzi także tłuszcz, laktoza i substancje mineralne, których zawartość jest 2-10 razy wyższa niż w mleku. Wiadomo, że wymienione substancje nie występują w tak wysokim stężeniu w żadnym innym produkcie pochodzenia naturalnego^[7,8]. Udowodniono, że składowe *colostrum* stymulują podziały fibroblastów, warunkując poprawę odżywienia i odpowiednie nawilżenie skóry.

Białko soi

Inny naturalny składnik to fermentowany ekstrakt z białka sojowego, zawierający biologicznie aktywne białka, aminokwasy endogenne, izoflawony, lecytynę oraz kwas foliowy. Podczas procesu fermentacji obecne w ekstrakcie nieaktywne formy dwóch fitoestrogenów przechodzą w formę aktywną – daidzina w daidzeinę, a genistyna w genisteinę. Izoflawony sojowe dzięki zdolności wiązania z receptorami estrogenowymi w skórze mogą wywierać wpływ na stan skóry u kobiet w okresie premenopauzalnym i menopauzalnym, jednocześnie nie powodując skutków ubocznych, jakie mogą towarzyszyć terapii hormonalnej. Mają zdolność stymulowania produkcji kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego w głębszych warstwach skóry, dzięki czemu poprawiają jej jędrność i nawilżenie. Wpływają dodatkowo na pogrubienie i poprawę gęstości skóry. Udowodniono, że po trzech miesiącach ich regularnego stosowania obserwuje się wzrost grubości skóry o ok. 12%. Zapobiegają ponadto powstawaniu przebarwień, regulując i ujednolicając pigmentację skóry drogą hamowania działania receptorów PAR-2. Wykazują działanie antyoksydacyjne i liftingujące (odmłodzenie skóry o ok. 5 lat). Wykazują także właściwości łago-

dzące i przeciwzapalne. Mają również zdolność hamowania aktywności MMPs (zwłaszcza MMP-1 i MMP-3 aktywowanych przez promieniowanie UV). Działanie MMP-1 jest związane z rozkładem włókien kolagenowych, a MMP-3 uczestniczy w rozkładzie białek, które uczestniczą w tworzeniu prawidłowego rusztowania i komunikacji pomiędzy naskórkiem a skórą właściwą^[9]. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę genisteiny.

Genisteina a działanie anti-aging

Jak wspomniano wcześniej, genisteina jest związkiem z grupy fitoestrogenów, którego najbardziej aktywną biologicznie postacią jest aglikon występujący m.in. właśnie w fermentowanych ekstraktach soi. Związek ten posiada budowę zbliżoną do naturalnych estrogenów i w związku z tym ma zdolność wiązania się z receptorami estrogenowymi oraz receptorami dla androgenów. Dzięki wiązaniu z tymi ostatnimi hamuje biologiczną aktywność testosteronu i dihydrotestosteronu, co z kolei wiąże się ze zmniejszaniem wytwarzania łoju i występowania zmian trądzikowych.

Genisteina wykazuje działanie odmładzające zwłaszcza względem skóry dojrzałej w okresie okołomenopauzalnym. Dzięki jej działaniu spłyceniu mogą ulegać już istniejące zmarszczki, a dodatkowo zapobiega powstawaniu nowych. Ponadto nawilża i uelastycznia skórę oraz poprawia jej jędrność dzięki stymulowaniu syntezy kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego. Genisteina oddziałuje również korzystnie na płaszcz lipidowy skóry, wzmacniając tym samym jej funkcje ochronne.

Jak już wspomniano, genisteina wykazuje również aktywność antyoksydacyjną – jest silniejszym antyoksydantem od witaminy A, C i E. Obok zdolności neutralizowania wolnych rodników ma także zdolność pobudzania aktywności enzymów antyoksydacyjnych – katalazy, peroksydazy lub reduktazy glutationowej oraz dysmutazy ponadtlenkowej. Ponadto wykazuje zdolność wiązania kationów metali przyspieszających reakcje utlenia-



KONTROWERSJE W DERMATOLOGII

KONFERENCJA PRZEGLĄDU DERMATOLOGICZNEGO

BUKOWINA TATRZAŃSKA
4–6 grudnia 2014 r.

TERMIN

4–6 grudnia 2014 r.

MIEJSCE

Hotel BUKOVINA ****
ul. Sportowa 22
Bukowina Tatrzańska

ORGANIZATORZY

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,

Redakcja czasopisma *Przegląd Dermatologiczny*
oraz
wydawnictwo *Termedia*

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO prof. dr hab. Jacek SZEPIETOWSKI

ZASTĘPCA PRZEWODNICZĄCEGO KOMITETU NAUKOWEGO dr hab. Hanna WOLSKA, prof. nadzw. WUM

SEKRETARZ dr hab. Adam REICH, prof. nadzw. UM we Wrocławiu

PATRONAT HONOROWY Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

UCZESTNICY KONFERENCJI OTRZYMAJĄ PUNKTY EDUKACYJNE

WIĘCEJ NA WWW.TERMEDIA.PL

termedia

BIURO ORGANIZACYJNE: Termedia sp. z o.o. | ul. Kleeberga 2 | 61-615 Poznań | tel./faks +48 61 656 22 00 | szkolenia@termedia.pl

nia i dzięki tej aktywności hamuje inicjowanie wolnorodnikowych reakcji łańcuchowych. Wykazuje także działanie przeciwłojotokowe, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Dodatkowo działa antycellulitowo, hamując aktywność enzymów biorących udział w degradacji kolagenu i elastyny. Może być także wykorzystana jako czynnik wspomagający skórę naczynkową, ponieważ chroni przed uszkodzeniem komórki śródbłonna naczyń krwionośnych. Jest także negatywnym regulatorem adipogenezy – hamuje przekształcanie się komórek zarodkowych i preadipocytów w dojrzałe adipocyty^[10,11].

Składniki pochodzenia roślinnego wpływające na metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej i ich rola w preparatach anti-aging

Dużą grupę związków wykorzystywanych w kosmetykach anti-aging stanowią substancje pochodzenia roślinnego. Niektóre zawarte w surowcach roślinnych związki oprócz właściwości antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych czy ujednolicających koloryt skóry mogą modulować aktywność metaloprotein macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs). Przebudowa tkanki łącznej związana z utratą przez skórę jędrności, sprężystości i powstawaniem pierwszych zmarszczek ma związek głównie z ekspresją genów kodujących MMP-1, MMP-3 i MMP-9 odpowiadających za degradację kolagenu typu I i III oraz rozkładanie elastyny. Możliwe jest zapobieganie ww. zmianom dzięki zastosowaniu odpowiednich inhibitorów hamujących aktywność MMPs bądź aktywatorów stymulujących proces syntezy kolagenu i elastyny przez fibroblasty. Do grupy wymienionych związków należą wspomniane już wcześniej polifenole oraz triterpeny. Ich aktywność jest uwarunkowana chelatowaniem jonów metali wielowartościowych (Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} i Zn^{2+}) będących kofaktorami enzymów lub wchodzących w skład ich centrum aktywnego. Zdolność chelatowania wymienionych jonów warunkuje hamo-

wanie reakcji wolnorodnikowych (np. reakcji Fentona czy peroksydacji lipidów). Dostępne dane wskazują, że wymienione związki wywierają wpływ na aktywność takich enzymów, jak cyklooksygenaza, elastaza, hialuronidaza, ipoksygenaza, kolagenaza czy tyrozinaza i stąd pozwalają na zahamowanie określonych zmian w obrębie skóry. Dodatkowo dzięki chelatowaniu jonów warunkują także hamowanie reakcji zapalnych i właściwe funkcjonowanie naczyń włosowatych^[12,13].

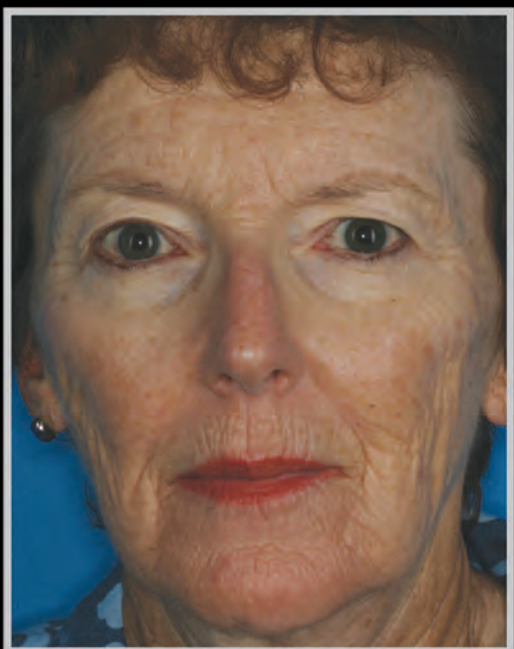
Ciekawą grupę związków stanowią substancje pochodzenia roślinnego objęte ochroną patentową (EP 2335685 A1)^[14]. Autorzy patentu wskazują na ekstrakty wodne, glikolowe, etanolowe (w stężeniu 0,0001-10%, optymalnie 0,001-1%) z nasion, kwiatów, korzeni i łodygi *Aloysia triphylla*, *Apium graveolens*, *Passiflora oerledis*, *Primula veris* i *Tamarix tenuissima*, które zawierają m.in. związki z grupy polifenoli warunkujące redukcję przebarwień skóry dzięki hamowaniu syntezy melaniny, wykazują działanie przeciwstarzeniowe związane z hamowaniem aktywności MMPs i wpływają głównie na syntezę kolagenu typu I i IV. Ekstrakty z wymienionych roślin zawierają również związki będące antyoksydantami. Dodatkowo zaobserwowano także ich wpływ na ekspresję genów kodujących akwaporynę, filagrynę, inwolukrynę, lamininę 5 i transglutaminazę. Hamowanie aktywności MMPs takich jak MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 oraz ludzkiej elastazy leukocytowej (HLE) zaobserwowano z kolei w przypadku testowania ekstraktów uzyskanych z takich roślin, jak: *Beta vulgaris* L., *Brassica oleracea* L., *Capsicum annuum* L., *Chenopodium quinoa*, *Daucus carota* L., *Geranium x cantabrigiense*, *Juniperus communis* L., *Melilotus alba*, *Pastinaca sativa* L., *Potentilla anserina* L., *Rhus typhina* L., *Solanum melongena* L., *Tropaeolum majus* L., *Vaccinium angustifolium*, *Triticosecale* spp., *Zea mays* L. (patent EP 1819356 A1)^[15]. Inny patent – EP 2394635 A1 – obejmuje z kolei działanie redukujące przebarwienia, rozjaśniające, antyoksydacyjne i przeciwsta-

rzeniowe w przypadku ekstraktów roślinnych (stężenie w preparatach kosmetycznych = 0,0001-10%) uzyskiwanych z roślin z rodziny *Psilotaceae* (psyłowate) i rodzaju *Psilotum* (szczególnie *Psilotum complanatum*, *Psilotum flabellatum*, *Psilotum flaccidum*, *Psilotum nudum*, *Psilotum triquetrum* i *Psilotum truncatum*)^[16]. Ochroną patentową (EP 1699475 B1) objęto także zastosowanie ekstraktu etanolowego pozyskiwanego z cytryńca chińskiego (*Schisandra chinensis*) zawierającego związki polifenolowe z grupy lignanów, takie jak deoksychizandryna, gammaschizandryna, schizandryna i schizandrol. W przypadku wymienionego ekstraktu potwierdzono jego działanie ochronne względem fibroblastów, hamowanie procesu melanogenezy oraz aktywności lipoksygenazy^[17]. Istnieją także doniesienia odnośnie do zastosowania ekstraktu z nasion fasoli indyjskiej (*Dolichos biflorus*), który zawiera duże ilości polifenoli – szczegól-

nie izoflawonów warunkujących zwiększanie aktywności fibroblastów i działanie ochronne względem nich, stymulowanie syntezy kolagenu typu I i V, ochronę przed skutkami działania promieniowania UVA i UVB. Podobne wyniki uzyskano w przypadku ekstraktów z fasoli mung i zaproponowano ich wykorzystanie w preparatach kosmetycznych w stężeniu 0,0001-30% (stężenie optymalne 0,001-20%)^[18].

Bogatym źródłem związków o działaniu anti-aging są także glony, wśród których najczęściej wykorzystywanymi w preparatach kosmetycznych są algi z rodzaju *Chlorella*, *Fucus*, *Laminaria* i *Spirulina*, będące źródłem takich składników aktywnych, jak alkohole (sorbitol, mannitol), karotenoidy, polisacharydy (fukoidyna, kwas alginowy, kwas D-mannuronowy, laminaryna) oraz sole mineralne (chlor, cynk, magnez, mangan, miedź, potas, siarka, sód), a wykazujących działanie ochron-

SCITON[®] ProFractional[™]



Zakup sprzętu, informacje

AESTEMED

tel. 12 633 05 18

kom. 502 386 441

www.sciton.pl

aestemed@onet.eu

Wystarczy jeden zabieg.

ne względem fibroblastów, ochronne przed skutkami działania promieniowania UV, hamujące względem aktywności MMPs, stymulujące ekspresję kolagenu i elastyny oraz działanie anti-aging związane najprawdopodobniej z nasilaniem ekspresji białka Klotho o aktywności beta-glukuronidazy i stanowiącego ko-faktor dla czynnika wzrostu FGF-23. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na jego udział w spowalnianiu procesów starzenia. Zwiększoną ekspresję tego genu zaobserwowano w ekstraktach z alg śnieżnej (zawłotnia śnieżna – *Chlamydomonas nivalis*), co wiązało się ze zwiększaniem produkcji kolagenu w fibroblastach i hamowaniem aktywności MMPs. Wykazano, że zastosowanie alg *Chlamydocapsa* w preparatach kosmetycznych (stężenie 0,01-10%) istotnie wpłynęło na zmniejszenie TEWL, warunkowało także działanie ochronne przed promieniowaniem UV. Zainteresowano się również możliwością zastosowania w produktach kosmetycznych alg z rodzaju *Cyanobacterium* sp. (zgłoszenie patentowe US 20100028376 A1). Ekstrakty pozyskiwane z wymienionych alg wpływały istotnie na produkcję kolagenu w fibroblastach, odpowiadały za hamowanie aktywności MMP-1 i IL-6. Dodatkowo zaobserwowano zwiększenie aktywności markerów różnicowania się keratynocytów (inwolkryny i filagryny), zwiększoną ekspresję transglutaminazy I oraz znaczącą poprawę stanu bariery naskórkowej^[19].

Innym składnikiem pochodzenia roślinnego wykorzystywanym w kosmetykach anti-aging jest rezweratrol, będący silniejszym antyoksydantem od witaminy C i E. Jego działanie przeciwstarzeniowe jest warunkowane trzema mechanizmami: rezweratrol jest jednym z najbardziej efektywnych aktywatorów sirutin – białek enzymatycznych będących regulatorami odpowiedzi komórek na stres, wpływających na zdolności regeneracyjne komórek i ich żywotność. Zwiększenie przez rezweratrol aktywności sirutin warunkuje poprawę funkcjonowania naturalnych procesów

naprawczych skóry, zwiększa odporność komórek skóry na negatywne działanie czynników środowiska i przedłuża ich żywotność. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych wskazują, że zastosowanie rezweratrolu w stężeniu 5% warunkuje wzrost aktywności sirutin w starszych komórkach skóry nawet o 55%^[20-22]. Ponadto rezweratrol jest czynnikiem hamującym glikację – drugi z ważnych mechanizmów przyczyniających się do przedwczesnego pogarszania się wyglądu skóry^[23]. W wyniku glikacji dochodzi bowiem do niszczenia białek podporowych skóry – kolagenu i elastyny, który to proces postępuje z wiekiem. Działanie rezweratrolu warunkuje więc ochronę wymienionych włókien kolagenu i elastyny przed zniszczeniem i tym samym zapobiega utracie przez skórę elastyczności^[24,25]. Dodatkowo, jak wspomniano wcześniej, rezweratrol to jeden z najsilniejszych antyoksydantów^[26]. Substancje zawarte w ekstraktach roślinnych próbuje się także łączyć z niskocząsteczkowymi peptydami bądź enzymami zaangażowanymi w naprawę DNA – zgłoszenie patentowe US 20110280850 A1^[27] i US 20107758878 B2^[28]. Jednym z przykładów takiego połączenia, w przypadku którego zaobserwowano poprawę stanu skóry, jest ekstrakt z drzewa afrykańskiego *Anogeissus leiocarpus* (stężenie 0,0001-75%), enzymów uczestniczących w naprawie DNA (stężenie 0,00001-35%) oraz niskocząsteczkowych peptydów z grupy heksapeptydów i/lub pentapeptydów i/lub tripeptydów i/lub dipeptydów (stężenie 0,001-20%). Inny przykład to połączenie ekstraktów roślinnych z *Rosmarinus officinalis*, *Centella asiatica*, *Alpinia speciosa* i *Echinacea angustifolia* (stężenie 0,01-10%) zawierających znaczące ilości polifenoli z zamkniętymi w liposomach enzymami uczestniczącymi w naprawie DNA.

Hamowanie ekspresji MMPs jest związane m.in. z działaniem ich tkankowych inhibitorów (TIMPs) oraz alfa2-makroglobuliny. Działaniem zbliżonym do TIMPs charakteryzują się niektóre związki pochodzenia roślinnego –

np. zawarte w ekstrakcie ze skórki owoców liczi, z liści jeżyny czy dyni zwyczajnej. Do wspomnianej grupy związków należą peptydy – Tripeptide-2 (hamujący aktywność elastazy i MMP-1), Myristoyl Tetrapeptide-20 (hamujący aktywność MMP-1) oraz Acetyl Hexapeptide-20 (hamujący aktywność MMP-1, MMP-2 i MMP-9). Ponadto wykazano, że ekstrakt z dyni zwyczajnej wykazuje działanie ochronne względem włókien elastyny i kolagenu, zaś w warunkach *in vitro* hamuje syntezę katepsyny L i MMP-1 (odpowiednio o 86% i 99%). Poza tym zmniejsza też aktywność MMP-2 i wywiera pozytywny wpływ na organizację sieci włókien elastycznych i kolagenowych^[29].

Rola antyoksydantów w terapii anti-aging

Skóra stale jest narażona na działanie egzogennych czynników oksydacyjnych, co wiąże się z indukowaniem w niej procesów zapalnych, hiperprolifracji naskórka oraz zwiększeniem szybkości sieciowania włókien kolagenowych. Ponadto dochodzi do utleniania i degradacji kolagenu i indukcji zmian w morfologii komórek skóry – głównie keratynocytów. Skóra wystawiona na działanie promieniowania UV jest narażona na występowanie efektów związanych z tzw. fotostarzaniem pod postacią zmarszczek, utraty jędrności i hiperpigmentacji.

Powyższym zmianom można przeciwdziałać poprzez stosowanie substancji ochronnych – chroniących skórę przed wnikaniem w jej głąb promieniowania UV oraz dzięki wykorzystaniu związków neutralizujących wolne rodniki (antyoksydantów).

Dużą grupę związków wykorzystywanych w dermokosmetykach o działaniu anti-aging stanowią właśnie antyoksydanty zapobiegające powstawaniu wolnych rodników odpowiedzialnych m.in. za stymulowanie aktywności metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej zaangażowanych w degradację

kolagenu i tym samym proces starzenia się skóry. Do silnych antyoksydantów należą witaminy A, B₃, C i E, które dodatkowo wykazują działanie regeneracyjne i stymulują syntezę kolagenu typu I i III. Funkcję antyoksydacyjną pełnią przede wszystkim flawonoidy, karotenoidy i polifenole.

Jedną z grup związków o działaniu antyoksydacyjnym są wspomniane wcześniej karotenoidy – lipofilowe barwniki syntezowane przez rośliny i mikroorganizmy. Wymienione związki uczestniczą w neutralizacji singletowego tlenu cząsteczkowego i nadtlenków. Najczęściej wykorzystywanym w kosmetykach i suplementach diety karotenoidem jest beta-karoten, który według wyników wielu przeprowadzonych badań jest najsilniejszym z antyoksydantów neutralizujących tlen singletowy (jest np. ok. 50-krotnie silniejszym antyoksydantem od alfa-tokoferolu).

Obok wymienionych wcześniej antyoksydantów pochodzenia roślinnego, które wykazują skuteczność w przypadku człowieka, należą także katechiny obecne w zielonej herbacie, oleuropeina zawarta w liściach oliwek, a także grupa polifenoli zawartych w soi, pyk-nogenol (kora sosny) oraz ekstrakt z pestek winogron. Wiadomo także, że działanie antyoksydacyjne względem skóry wykazuje też owoc granatu, czarna herbata, jeżówka, awokado i czosnek^[28].

Spośród związków o aktywności antyoksydacyjnej istotnym jest także witamina C stymulująca również m.in. syntezę kolagenu, wspomagająca działanie układu immunologicznego skóry (bezpośrednie działanie przeciwzapalne; działanie pośrednie – hamowanie czynników odpowiedzialnych za produkcję cytokin przeciwzapalnych). Witamina C stanowi ponadto niezbędny kofaktor w reakcjach enzymatycznych związanych z odbudową tkanki łącznej^[30], czego dowodzą wyniki przeprowadzonych dotychczas badań^[31]. Witamina C uczestniczy dodatkowo w przemianie rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy E (8 naturalnie występujących odmian).

Wiadomo z kolei, że tokoferole pełnią funkcje ochronne względem lipidów wchodzących w skład błon komórkowych poprzez usuwanie rodników lipidowo-natlenkowych. Ich miejscowe stosowanie warunkuje ograniczenie objawów ostrej reakcji skórnej o cechach obrzęku, rumienia czy oparzenia słonecznego, a także eliminację przewlekłej reakcji w postaci zmarszczek. Dodatkowo wyniki badań potwierdzają protekcyjne przeciwnowotworowe działanie witaminy E. Niestety, niewiele dotychczas wiadomo na temat biodostępności w skórze w przypadku doustnego podania tej witaminy^[32,33]. Tokoferole wykazują także działanie przeciwzapalne i odpowiadają za zwiększanie nawilżenia skóry^[34].

Inna grupa związków – retinoidy (naturalnie powstające pochodne beta-karotenu, do których należy retinol, retinal, estry retinyli i kwas retinowy), wychwytyują i stabilizują reaktywne formy tlenu. Ponadto sam kwas retinowy pobudza proliferację i aktywność fibroblastów w skórze właściwej, warunkując zwiększenie syntezy glikozaminoglikanów, kolagenu typu I, III i VII oraz fibryliny, dzięki czemu skóra jest odpowiednio nawilżona, poprawia się jej grubość i elastyczność^[35,36]. Dodatkowo retinoidy pobudzają proces angiogenezy w skórze i hamują aktywność metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują ponadto, że beta-karoten podawany w dawce 30 mg/dobę przez 10 tygodni odpowiadała za zmniejszenie rumienia po ekspozycji na promieniowanie UV w porównaniu z grupą placebo^[37]. Spośród retinoidów tretinoina (naturalna aktywna forma witaminy A) to pierwszy retinoid wykorzystany do leczenia objawów starzenia się skóry. Tretinoina stosowana miejscowo stymuluje syntezę kolagenu typu I i III oraz pobudzenie elastyny. W wyniku takiego działania zmarszczki ulegają wygładzeniu, eliminowana jest szorstkość skóry i poprawie ulega jej koloryt. Analogicznym sposobem działania charakteryzuje się izotretinoina, ale jej stosowanie wiązało się

z występowaniem działań niepożądanych w postaci rumienia i złuszczenia się skóry.

Wśród wspomnianej grupy związków znajduje się także likopen (węglowodór nienasycony), który jest jednym z najlepszych antyoksydantów nieulegającym konwersji do retinolu po wchłonięciu w jelicie. Jego dużą wartość stwierdzono w pomidorach i niektórych czerwonych owocach (arbuz, czerwony grejpfrut, owoce dzikiej róży). Z uwagi na fakt, że likopen dobrze rozpuszcza się w tłuszczach, jest najlepiej przyswajany przez człowieka. Istnieją dowody, że likopen i beta-karoten działają synergistycznie w systemie obrony skóry przed promieniowaniem UV i wykazują najwyższy potencjał antyoksydacyjny^[38,39].

Innym ważnym składnikiem dermokosmetyków o działaniu anti-aging są także fitohormony – organiczne związki odpowiedzialne za regulowanie wzrostu i rozwoju roślin. Związki te mają podobną budowę i działanie do hormonów estrogenowych. Wśród przedstawicieli tej grupy należy wymienić pochodne steroli, izoflawonów i lignanów. Dużą ilość (powyżej 50 mg/kg) odpowiedników estradiolu stwierdzono w lucernie (*Medicago sativa* L.), czerwonej koniczynie (*Trifolium incarnatum* L), łubinie (*Lupinus polyphyllus* L), lukrecji (*Glycyrrhiza glabra* L). Wymienione związki zapobiegają utlenianiu i uszkodzeniu błon komórkowych, hamują aktywność niektórych enzymów (m.in. kolagenazy) i dodatkowo stymulują podziały komórkowe. Ich korzystne działanie wiąże się z poprawą napięcia i elastyczności skóry i zmniejszenie drobnych zmarszczek.

Komórki macierzyste pochodzenia roślinnego a działanie anti-aging

Szacuje się, że w obrębie warstwy epidermalnej skóry komórki macierzyste stanowią ok. 2-7% wszystkich żywych komórek. Wymienione komórki mają zapewnić prawidłową regenerację i wspomóc odnowę

70-LECIE GDAŃSKIEJ KLINIKI DERMATOLOGICZNEJ 1945–2015

II KONFERENCJA DERMATOLOGIA, WENEROLOGIA I ALERGOLOGIA 2015



22–24 PAŹDZIERNIKA 2015 ROKU

PATRONAT HONOROWY:

JE ABP. METROPOLITA GDAŃSKI
SŁAWOJ LESZEK GŁÓDŹ

PREZYDENT MIASTA GDAŃSKA

PREZYDENT MIASTA SOPOTU

OKRĘGOWA IZBA LEKARSKA W GDAŃSKU

REKTOR UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W GDAŃSKU

KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII,
WENEROLOGII I ALERGOLOGII
GDAŃSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO

REKTOR UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

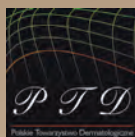
REKTOR UNIwersYTETU MEDYCZNEGO
WE WROCŁAWIU

ORGANIZATORZY

PATRONAT NAUKOWY

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



Szczegółowe informacje oraz rejestracja on-line na stronie:

WWW.DERMATOLOGIA.VIAMEDICA.PL

Konferencja jest skierowana do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi
— podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2008 r. nr 45, poz. 271).

komórek naskórka, który normalnie odnawia się regularnie, co ok. 30-40 dni. Komórki macierzyste obecne w głębszych warstwach skóry warunkują taką odnowę. Niestety, z upływem czasu dochodzi do znacznego obniżenia żywotności komórek macierzystych, skóra traci swoją elastyczność, jest cieńsza, bardziej delikatna i ulega rogowaceniu. Temu zjawisku można przeciwdziałać, wykorzystując roślinne komórki macierzyste, które mają zdolność stymulowania ludzkich komórek macierzystych. Stąd zastosowanie w preparatach kosmetycznych znalazły ekstrakty roślinnych komórek macierzystych, które są bogate w substancje odżywcze oraz czynniki epigenetyczne, oddziałujące na komórki macierzyste ludzkiej skóry i pobudzające je do aktywności. Wyniki badań wskazują, że roślinne komórki macierzyste mogą warunkować młodzieńczą witalność komórek macierzystych skóry^[40-42].

W preparatach kosmetycznych zastosowanie znalazł np. ekstrakt z kultur kalusowych róży damasceńskiej, który łagodzi stany zapalne skóry, wykazuje działanie podobne do witaminy C i A, a więc przeciwstarzeniowe, rozjaśniające i warunkujące redukcję zmarszczek. Ponadto działa antywirusowo, antyalergiczenie oraz utrzymuje odpowiednią gładkość, blask i czystość skóry^[43,44].

Wykorzystywane są również komórki macierzyste z róży alpejskiej zamknięte w liposomowym kompleksie mającym postać granularnego proszku, zawierającego 50-procentowe stężenie komórek macierzystych. Roślinne komórki macierzyste wpływają w takiej postaci na żywotność ludzkich komórek macierzystych, przywracając ich zdolność do podziałów. Ponadto wywierają działanie ochronne względem nich i skóry, chroniąc przed stresem komórkowym i negatywnym wpływem czynników środowiska (chemiczne toksyny, dym papierosowy, metale ciężkie, promieniowanie UV, szok termiczny, wolne rodniki, zanieczyszczenia powietrza itp.) oraz pobudzają naturalne procesy naprawcze.

Wiadomo, że wymieniony preparat poprawia witalność i żywotność komórek macierzystych skóry, zapewnia ich prawidłowe podziały i funkcje. Ponadto stymuluje regenerację skóry, łagodzi podrażnienia i działa przeciwzapalnie^[45].

Testowano np. preparat z dodatkiem 0,4% komórek macierzystych z róży alpejskiej w trudnych warunkach zimowych. W badaniu udział wzięli ochotnicy, którzy przez 16 dni aplikowali na połowę twarzy preparat z komórkami macierzystymi, a na drugą połowę inny preparat. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że skóra pielęgnowana preparatem z komórkami macierzystymi z róży alpejskiej uległa podrażnieniu w mniejszym stopniu niż traktowana innym preparatem. Była też lepiej nawilżona, bardziej promienna i mniej zaczerwieniona. Zaobserwowano również zmniejszenie zmarszczek, zwłaszcza tzw. kurzych łapek wokół oczu.

Dostępność biologiczna związków o działaniu anti-aging

Istotne znaczenie dla dostępności biologicznej peptydów, ich ukierunkowania i selektywnego działania mają sekwencje sygnałowe zlokalizowane w końcowych fragmentach cząsteczek i wykazujące powinowactwo do określonego receptora znajdującego się w błonie komórkowej komórki docelowej. Dzięki takiej budowie peptydy biomimetyczne mogą być stosowane nawet w bardzo małych dawkach^[46]. Poza tym w przypadku biologicznie czynnych oligopeptydów ich niskie masy cząsteczkowe (poniżej 500 Da) zapewniają im optymalną dostępność biologiczną. Wyniki badań przeprowadzonych na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierownictwem prof. Izabeli Nowak wskazują, że przez skórę mogą wnikać jedynie dii tripeptydy, natomiast w przypadku większych związków konieczne jest ich zamknięcie w liposomach lub wprowadzanie przy pomo-

cy wspomaganych metod fizycznych. Pewne rozwiązanie stanowią także tzw. inteligentne peptydy (peptydy IQ), czyli peptydy z dołączonym łańcuchem kwasu tłuszczowego, np. palmitynowego, który ułatwia przechodzenie kompleksu przez naskórek i wnikanie do skóry właściwej. Peptydy stosowane obecnie w dermokosmetykach są zwykle zamknięte w liposomach, co ułatwia ich transport przez naskórek. Dostępność zależy także od techniki kapsulacji w otoczki liposomalne. Dostępne są obecnie dermokosmetyki, w przypadku których zastosowano technikę podwójnej kapsulacji, która pozwoliła na zwiększenie biodostępności peptydów biomimetycznych^[47].

Spośród rekombinowanych czynników wzrostu mających zastosowanie w dermokosmetykach dotychczas najlepiej poznano wpływ na skórę Human Oligopeptide-I, -7 i -14^[48]. Najczęściej wykorzystywanym czynnikiem spośród wymienionych jest Human Oligopeptide-I (rekombinowany EGF). Jego

działanie potwierdzono w niezależnych badaniach naukowych, wykazując jego działanie mitogenne względem keratynocytów i fibroblastów^[49], zwiększanie syntezy IGF-I oraz produkcji sebum przez gruczoły łojowe^[50]. Działanie EGF potwierdzono w badaniach *in vivo* u ochotników z trudno gojącymi się ranami^[51,52].

W innym badaniu przeprowadzonym na grupie ochotniczek w wieku 42-74 lat z widocznymi zmarszczkami na twarzy oceniono skuteczność działania serum odmładzającego komórki (*Cell Rejuvenation Serum* – CRS), które zawierało zamknięte w liposomach cząsteczki TGF-beta1, witaminę C i ekstrakt z *Cimicifuga racemosa*. Wykazano, że po trzech miesiącach stosowania stan skóry ulega poprawie w porównaniu z jej stanem wyjściowym i w stosunku do grupy placebo korzystającej z kremu niezawierającego TGF-beta1. W kolejnym etapie wspomnianego wcześniej badania, w którym uczestniczyło 20 ochotni-

PHYSIOGEL®
HYPOALLERGENIC

Stiefel
Skin Science Solutions

ZAAWANSOWANA TECHNOLOGIA
BIOMIMIC™

ŁATWE STOSOWANIE W CODZIENNEJ PIELĘGNACJI SKÓRY!

BALSAM PHYSIOGEL®
CODZIENNE NAWILŻANIE

SZYBKA I DŁUGOTRWAŁA
ULGA DLA SKÓRY:

- SUCHEJ
- NAPIĘTEJ
- ALERGICZNEJ

- Dzięki **Technologii BioMimic™** skóra jest miękka i jedwabście gładka
- Daje długotrwały efekt nawilżenia
- Nie zawiera substancji zapachowych, konserwantów i barwników



nowa pojemność
400 ml



nowe opakowanie
z pompką

ZAAWANSOWANA TECHNOLOGIA
BIOMIMIC™



BALSAM PHYSIOGEL®
ŁAGODZENIE I ULGA

NAWILŻA I ŁAGODZI SKÓRĘ:

- SUCHĄ
- WRAŻLIWĄ
- SWĘDZĄCĄ
- ZACZERWNIENIONĄ

- Unikalna **Technologia BioMimic™** wygładza i uelastycznia skórę
- **PEA** (Palmitamide MEA) łagodzi, koji i uspokaja podrażnioną skórę
- Nie zawiera substancji zapachowych, konserwantów i barwników

czek w wieku 29-74 lat, porównano z kolei działanie kremu zawierającego czynnik wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF), płytkopochodny czynnik wzrostu alfa (PDGF-alfa), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (GCSF), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF), interleukiny (IL-6, IL-8) i TGF-beta1 z działaniem kremu o składzie zbliżonym do mediów stosowanych w hodowlach komórkowych. Zaobserwowano znaczącą poprawę wyglądu skóry w przypadku obu zastosowanych preparatów^[53].

Istotny jest także problem dostępności biologicznej antyoksydantów. Choć mogą one być dostarczane do skóry dzięki odpowiedniej diecie i suplementacji doustnej, to fizjologiczne procesy związane z absorpcją, rozpuszczalnością i transportem ograniczają ilość, jaka jest dostarczana do skóry. Bezpośrednia aplikacja ma dodatkową zaletę – pozwala na kierowanie ich do określonych wymagających ochrony obszarów skóry. Antyoksydanty są z natury niestabilne w przyrodzie (np. obecność środowiska wodnego prowadzi do oksydacyjnego rozkładu kwasu askorbinowego na skutek jonizacji), co pozwala im funkcjonować w reakcjach redoks. Ponadto wiele antyoksydantów jest podatnych na degradację fotochemiczną i obecność tlenu. Dla zwiększenia stabilności antyoksydantów korzysta się z różnych systemów ich dostarczania w głąb skóry, które zresztą są wykorzystywane także w przypadku innych związków o działaniu anti-aging. Do wspomnianych systemów zalicza się liposomy, niosomy (pochodne liposomów, pęcherzyki zbudowane z amfifilowych uwodnionych monomerów surfaktantów o zdolnościach samorzutnego gromadzenia się w dwuwarstwy), transferosomy (elastyczne liposomy zbudowane z fosfolipidów, zazwyczaj z lecytyny oraz surfaktantów: cholanu sodu, deoksychoolanu sodu, polisorbatu 80, które nadają im elastyczność; zawierają również kilka procent etanolu; łatwo ulegają odkształceniom i dlatego są zdolne przenikać przez warstwę rogo-

wą), stałe cząsteczki nanolipidowe (*solid lipid nanoparticles*), emulsje i mikroemulsje oraz fullereny (związki zbudowane jedynie z atomów węgla, zawsze w parzystej liczbie, o przestrzennej, zamkniętej strukturze składające się z pierścieni pentagonalnych i heksagonalnych)^[54]. Przeprowadzono także kilka badań na zwierzętach, których wyniki wskazują na protekcyjne działanie antyoksydantów względem promieniowania UV. Wykazano, że tokoferol w dawce 10-1000 mg/ml chroni fibroblasty skóry przed negatywnym działaniem promieniowania UVB^[55]. W przypadku askorbinianu dawka od 10-12 do 10-6M warunkowała znaczące zmniejszenie peroksydacji lipidów indukowanej przez promieniowanie UVA oraz zmniejszenie wydzielania cytokin prozapalnych IL-1 i IL-6^[56].

W przypadku rezweratrolu ze względu na jego niską przyswajalność w postaci suplementów szanse, aby dotarł on do warstw skóry od wewnątrz, są ograniczone, ponieważ jest on w pierwszej kolejności wykorzystywany przez inne narządy. Opracowano specjalną postać rezweratrolu bazującą na glikolu butylenowym. Jest to płynna postać ekstraktu oligomerycznego resweratrolu, która umożliwia łatwe wprowadzenie tego składnika do formuł kosmetycznych oraz zapewnia jego stabilność^[57]. W krótkoterminowym badaniu *in vivo* nad miejscowym zastosowaniem rezweratrolu przed naświetlaniem promieniowaniem UVB zaobserwowano znaczne zahamowanie indukowanego przez to promieniowanie negatywnego wpływu na proliferację komórek, ilość białka i liczby kopii mRNA surwiwiny oraz fosforylację wymienionego białka w przypadku skóry u myszy, co świadczy o protekcyjnym działaniu rezweratrolu na skórę^[58]. Z kolei Wang i wsp.^[59] wykazali hamujące działanie genisteiny na indukowaną przez promieniowanie UVB ekspresję c-Fos i c-Jun w przypadku skóry myszy. Uzyskane przez nich wyniki wskazują, że genisteina może przeciwdziałać fotouszkodzeniom i karcinogenezie skóry.

W przypadku retinoidów zastosowanie w kosmetykach znalazły prekursorzy kwasu retinowego (retinol, retinaldehyd oraz estry retynilu – propionian i palmitynian retynilu). Najczęściej stosowanym jest retinol, zaś produkty kosmetyczne charakteryzują się względnie małą zawartością tego związku, bo 0,01-0,08%. W różnych badaniach udowodniono, że kremy zawierające w swym składzie np. izotretynoinę i retinol w stężeniu 0,1% warunkują redukcję zmarszczek oraz zmian pigmentacyjnych skóry, ale konieczna jest terapia trwająca ok. 12 miesięcy^[60,61]. Udowodniono także skuteczność retinalu w walce z posłonecznymi uszkodzeniami skóry. Testowano emulsje zawierające w swym składzie retinal w stężeniu do 0,05%, które charakteryzowały się zadawalającym działaniem wobec zmian barwnikowych skóry^[62]. Badane są również nowe pochodne retinolu – galusan retynilu i ester kwasu all-trans retinowego, charakteryzujące się znacznie wyższą skutecznością od retinolu, które ponadto są także lepiej tolerowane przez skórę^[63].

Półmiennictwo:

- Srinivas NR. Baicalin, an emerging multi-therapeutic agent: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and considerations from drug development perspectives. *Xenobiotica* 2010; 40(5):357-67.
- Zhou BR, Yin HB, Xu Y, Wu D, Zhang ZH, Yin ZQ, Permatasari F, Luo D. Baicalin protects human skin fibroblasts from ultraviolet A radiation-induced oxidative damage and apoptosis. *Free Radic Res* 2012; 46(12):1458-71. doi: 10.3109/10715762.2012.726355.
- Zhang J, Yin Z, Ma L, Yin Z, Hu Y, Xu Y, Wu D, Permatasari F, Luo D, Zhou B. The Protective Effect of Baicalin against UVB Irradiation Induced Photoaging: An In Vitro and In Vivo Study. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0099703>.
- Desai P, Ram R, Patil A and Mandip Singh. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol Membr Biol* 2010; 27(7):247-259.
- Samaras N, Papadopoulou MA, Samaras D, Ongro F. Off-label use of hormones as an anti-aging strategy: a review. *Clin Interv Aging* 2014; 9:1175-86.
- http://www.suapamu.edu.pl/files/monographs/_nanotechnologia_kosmetyki_chemia_suapramolekularna.pdf
- Zinecki M, Artym J. Therapeutic properties of proteins and peptides from colostrum and milk. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2005; 59:309-23.
- Artym J, Zinecki M. Milk-derived proteins and peptides in clinical trials. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013; 67:800-16.
- Ganceviciene R, Liakou A.I., Theodoridis A., Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(3): 308-319.
- Rayalam S., Della-Fera M.A., Baile C. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life. *J Nutr Biochem*. 2008 Nov; 19(11):717-26.
- Polito F., Marini H., Bitto A., Irrera N., Vaccaro M., Adamo EB., Micali A., Squadruto F., Minutoli L., Altavilla D. Genistein aglycone, a soy-derived isoflavone, improves skin changes induced by ovariectomy in rats. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(4):994-1005.
- Fernández-García E. Skin protection against UV light by dietary antioxidants. *Food Funct*. 2014.
- Giamperio F., Alvarez-Suarez JM., Mazzoni L., Forbes-Hernandez TY., Gasparini M., Gonzalez-Paramas AM., Santos-Buelga C., Quiles JL., Bompadre S., Mezzetti B., Battino M. Polyphenol-rich strawberry extract protects human dermal fibroblasts against hydrogen peroxide oxidative damage and improves mitochondrial functionality. *Molecules* 2014; 19(6):7798-816.
- Iwahashi H., Tohi K. Skin-whitening agent, anti-aging agent, and skin cosmetic. EP 2335685 A1; 2011.
- Behr S., Philippe Duret P., Gendron N., Guay J., Lavallee B., Page B. Plant extract having matrix metalloproteinase inhibiting activity and dermatological uses thereof. EP 1819356 A1; 2007.
- Suzuki R., Hasegawa K., Sato K., Yokoi T., Kusakari K. Skinwhitening agent, anti-aging agent, and anti-oxidant agent. EP 2394635 A1; 2011.
- Danoux L., Henry F., Pauly G. Cosmetic use of an extract of the fruit of schisandra chinensis. EP 1699475 B1; 2012.
- Bartley V., Danoux L., Jeanmaire Ch., Moser P., Moussou P. Polichos bill orus extract for use in cosmetic skin treatment. EP 2393556 A1; 2011.

- Einarsson S., Brynjólfsson A., Krutmann J., Grimaud J.-A., Gutierrez G. Pharmaceutical and cosmetic use of extracts from algae obtainable from saline hot water sources. US 20100028376 A1; 2010.
- Villalba JM., Alcalá FJ. Sirtuin activators and inhibitors. *Biofactors*. 2012; 38(5):349-59.
- Baur JA. Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic. *Mech Ageing Dev*. 2010; 131(4):261-9.
- Camins A., Sureda FX., Junyent F., Verdaguer E., Folch J., Pelegrí C., Vilaplana J., Beas-Zarate C., Pallàs M. Sirtuin activators: designing molecules to extend life span. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1799(10-12):740-9.
- Bengmark S., Mesa MD, Gil A. Plant-derived health: the effects of turmeric and curcuminoids. *Nutr Hosp*. 2009; 24(3):273-81.
- Ungvari Z., Sonntag WE., de Cabo R., Baur JA., Csizsar A. Mitochondrial protection by resveratrol. *Exerc Sport Sci Rev*. 2011; 39(3):128-32.
- Ndiaye M., Philippe C., Mukhtar H., Ahmad N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects, and challenges. *Arch Biochem Biophys*. 2011; 508(2):164-70.
- Afaq F., Katiyar SK. Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. *Mini Rev Med Chem*. 2011; 11(14):1200-15.
- Starr EL., Dederick L., Warren MR., Baer CHM. Compositions containing DNA repair enzyme and Anogeniss extract. US 20110280850 A1; 2011.
- Schmeja JV., Zimmerman AC., Mettler MF., Kudo A., Kawasaki Y. Cosmetic treatment system and methods. US 20107758878 B2; 2010.
- Slabø*, Elastonyl® Anti-striae cive ingredient preserves the elastic capital of the skin. 2004.
- Draelos Z.D., Dover JS. Kosmetyki. Urban & Partner, Wrocław 2005; 29-51.
- Nugens B.V., Humbert P., Rougier A., Calge A.C., Haftek M., Lambert CA., Richard A., Creidi P., Lapiere CM. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagen I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol*. 2001; 116(6):853-9.
- Fitzpatrick R.E., Rostan E.F. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002; 28(3):231-6.
- Baschong W., Artmann C., Hueglin D., Roeding J. Direct evidence for bioconversion of vitamin E acetate into vitamin E: an ex vivo study in viable human skin. *J Cosmet Sci* 2001; 52:155-61.
- Fuchs J., Groth N., Herrling T.: In vivo measurement of oxidative stress status in human skin. *Methods Enzymol* 2002; 352:333-9.
- Thiele JJ., Schroeter C., Hsieh S.N., Podd M., Packer L. The antioxidant network of the stratum corneum. *Curr Probl Dermatol*. 2001; 29:26-42.
- Boelsma A., Hendriks H.F., Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:853-64.
- Rozalska A., Niesztar Z., Cichy W. Wpływ składników pokarmowych na stan fizykochemiczny skóry. *Przegl Dermatol* 2006; 3:225-31.
- Gollnick H.P., Hogenmuller W., Hemmes C. i wsp. Systemic beta carotene plus topical UV sunscreen are an optimal protection against harmful effects of natural UV-sunlight: results of the Berlin-Eilat study. *Eur J Dermatol* 1996; 6:200-5.
- Heinrich U., Wiebusch M., Tronnier H.: Photoprotection from ingested carotenoids. *Cosm Toilet* 1998; 113: 61-70.
- Heber D., Qing-Yi L.: Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med* 2002; 227: 920-3.
- Alonso L., Fuchs E. Stem cells in the skin: waste not, want not. *Genes & Dev*. 2003; 17:1189-1200.
- Pierard G.E., Ubeda I., Piérard-Franchimont C. From skin microrelief to wrinkles. An area ripe for investigation. *J Cosmet Dermatol* 2003; 2(1):21-8.
- Schmid D., Schürch C., Blum P., Belsar E., Züll F. Plant Stem Cell Extract for Longevity of Skin and Hair. *International Journal for Applied Science* 2008; 134(5):30-35.
- Boskabady M.H., Shalei M.N., Saberi Z., Armini S. Pharmacological Effects of Rosa Damascena. *Iran J Basic Med Sci*. 2011; 14(4): 295-307.
- Alpine Rose Lead Extract for Environmental Protection for Stem Cells, Cosmetics & Toiletries web site. Allure® Business Media; <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/function/active/92416889.html>, last accessed June 10, 2013.
- <http://www.amggroup.com.pl/peptydy-biomietyczne-pl.html?sl=PL>
- <http://www.pki24.pl/kosmetologia-i-kosmetyka/peptydy-biomietyczne-i-czynniki-wzrostu-w-kosmetologii-i-medycynie-estetycznej>
- Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003; 83:835-870.
- Ryu S.H., Moon S.Y., Yang Y.J. i wsp. Recombinant human epidermal growth factor accelerates the proliferation of irradiated human fibroblasts and keratinocytes in vitro and in vivo. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2009; 50:545-552.
- Deplewski D., Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology*. 1999; 140:4089-4094.
- Cohen I.K., Crossland M.C., Garrett A., Diegelmann R.F. Topical application of epidermal growth factor onto partial-thickness wounds in human volunteers does not enhance reepithelialization. *Plast Reconstr Surg*. 1995; 96:251-254.
- Brown G.L., Nanney L.B., Griffen J. i wsp. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med*. 1989; 321:76-79.
- Ehrlich M., Rao J., Pabby A., Goldman MP. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor beta(1) and L-ascorbic acid. *Dermatol Surg*. 2006;32:618-625.
- Kaur I.P., Kapila M., Agrawal R. Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoaging. *Ageing Res Rev*. 2007; 6(4):271-88.
- Kondo S., Mamada A., Yamaguchi J., Fukuro S. Protective effect of racemic α-tocopherol on the cytotoxicity of ultraviolet B against human skin fibroblasts in vitro. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 1990; 7:173-177.
- Tebbe B., Wu S., Geilen C.C., Eberle J., Kodelja V., Orfanos C.E. L-ascorbic acid inhibits UVA induced lipid peroxidation and secretion of IL-1α and IL-6 in cultured human keratinocytes in vitro. *J. Invest. Dermatol*. 1997; 108:302-306.
- Hung C.F., Lin Y.K., Huang Z.R., Fang J.Y. Delivery of resveratrol, a red wine polyphenol, from solutions and hydrogels via the skin. *Biol Pharm Bull*. 2008; 31(5):955-62.
- Aziz M.H., Afaq F., Ahmad N. Prevention of ultraviolet-B radiation damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in surviving. *Photochem Photobiol* 2005; 81:25-31.
- Wang Y., Zhang X., Lebwohl M., DeLeo V., Wei H. Inhibition of ultraviolet B (UVB)-induced c-fos and c-jun expression in vivo by a tyrosine kinase inhibitor genistein. *Carcinogenesis* 1998; 19(4):649-54.
- Hofmann C. & Echele G. Retinoids in development. In: *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine* (Spon. M.B., Roberts, A.B. & Goodman, D.S., eds), 2nd edn, 1994, 87. Raven Press Ltd., New York.
- Maddini S., Lauharanta J., Agache P. i wsp. Isotretinoin improves the appearance of photo-damaged skin: Results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000; 42:56.
- Creidi P., Humbert Ph. Clinical Use of Topical Retinaldehyde on Photoaged Skin. *Dermatology* 1999; 199:49.
- <http://biotechnologia.pl/kosmetologia/artykuly/retinoidy-jako-substancje-czynne-w-kosmetykach>,228.