

Efekti kozmetički aktivnih supstanci u tretiranju kože zahvaćene borama

Tatjana Sekulović¹, Gordana Vuleta², Snežana Savić²

¹ e-mail: tanjasekulovic@hotmail.com

² Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Savremena naučna istraživanja vezana za proces starenja usmerena su ka fiziološkoj osnovi starenja, genetskim faktorima i uslovima sredine koji imaju uticaj na funkcionalnu sposobnost na svim nivoima: molekularnom, ćelijskom i organizma kao celine. Starost se danas posmatra kao zdrava, normalna i prirodna karakteristika ljudskog života, a najjednostavnije, starenje može da se definiše kao progresivno narušavanje fizioloških funkcija koje na kraju dovodi do smrti. Tačnu vremensku granicu početka starosti teško je postaviti, zato što se proces starenja kod različitih osoba odvija na različit način i uslovljen je genetskim i spoljašnjim faktorima. Konvencionalno se pod starošću smatra životno doba koje počinje oko 65. godine i završava se smrću. Starenje je kompleksan, prirodan proces koji dovodi do funkcionalnih i estetskih promena na koži, mekim tkivima, potpornim koštanim strukturama i u čitavom organizmu. Tokom vremena dolazi do pada funkcionalnih kapaciteta svih organskih sistema, smanjuje se vitalnost, slabi pokretljivost, smanjuju se bazalni i ukupni metabolizam, dolazi do gubitka zapremine i telesne mase tela, propadanja ćelija.

U ovom radu biće opisan proces starenja kože i promene koje se manifestuju u različitim slojevima kože; prikazane su neke od mnogobrojnih kozmetički aktivnih supstanci za koje su dokazani rezultati u tretiranju bora, kao i uobičajeni i često primenjivani neinvazivni postupci (procedure) koji se koriste u cilju popravljanja stanja kože zahvaćene borama.

Ključne reči: starenje kože, bore, kozmetički aktivne supstance, proizvodi za kozmetički tretman bora, preporuke za tretiranje bora

Starenje kože

Proces starenja određen je unutrašnjim i spoljašnjim faktorima. Na spoljašnje se može uticati, dok su unutrašnji genetski determinisani.

Unutrašnji faktori se odnose na biohemijske i hormonske procese koji su genetski određeni i dovode do ireverzibilne degeneracije kožnog tkiva. Tu spadaju različite histološke promene u slojevima kože: poravnavanje epidermo-dermalne granične površine, epiderm postaje tanji, smanjuje se brzina obnavljanja ćelija svih slojeva epiderma, gubitak dermalne papile, atrofija kože, smanjuju se debljina derma i broj melanocita i Langerhansovih ćelija u epidermu, broj fibroblasta u koži, krvnih sudova i masnih ćelija, a dolazi i do smanjenja elastičnog tkiva i proizvodnje kolagena tipa I i tipa III. Takođe, smanjuje se i debljina potkožnog masnog tkiva, a sve opisane promene dovode do opuštanja kože i pojave bora.

Unutrašnje (hronološko) starenje nastaje kod osoba starijih od 65 godina, a najmanje se primećuje na delovima tela koja su bila zaštićena od sunca. Promene koje se mogu uočiti na koži su: fino boranje, istanjena koža, suva koža praćena svrabom, opuštena (mlitava) koža, smanjena elastičnost, propadanje masnog tkiva, koje dovodi do udubljenja obraza i očiju (1-3).

Fotostarenje znatno ubrzava proces fiziološkog starenja. Predstavlja prevremeno starenje kože, koje je nastalo kao posledica izlaganja kože dejstvu UV zračenja. Promene se najviše uočavaju na koži koja je godinama bila nezaštićena: na licu, vratu, dekolteu i drugim otkrivenim delovima tela. Klinički posmatrano, takva koža je gruba, neelastična, suva, žućkaste boje, duboko izborana, sa proširenim kapilarima (**teleangiektazije**) i neujednačene pigmentacije (**pege i fleke**). Zapaženo je da koža mladih posle dužeg izlaganja solarijumu (UVA zraci) dobija znatno stariji i nezdrav izgled (2).

Na koži se tokom procesa starenja, koji je veoma intenzivan u periodu između 40-65 godine, događaju promene koje se savremenim metodama i tretmanima mogu ublažiti i usporiti, u cilju održavanja mladalačkog izgleda. Na neke faktore se može uticati promenom životnih navika, dok su neki faktori prirodno determinisani i na njih se ne može uticati (4). Kod žena u menopauzi dolazi do promena hormonskog statusa, opada proizvodnja estrogena, što se posebno odražava na epitelu kože i vagine. Zapaženo je da je kod žena koje su bile na hormonskoj supstitucionoj terapiji došlo do povećanja debljine epidermisa, povećanog stvaranja površinskih lipida, kao i promena u sastavu sfingolipida i na taj način je obezbeđena bolja hidratacija epidermisa. Primena hormona kao sastojaka kozmetičkih proizvoda je zabranjena u skladu sa Kozmetičkom direktivom i Uredbom EU 1223/2009 o kozmetičkim

proizvodima. Smatra se da bi fitoestrogeni mogli da budu zamena, pošto imaju slično, ali slabije dejstvo od estrogena i značajno manje neželjenih efekata (5).

Poznato je da pušenje ima negativne efekte na izgled kože. Pušači imaju karakterističnu bledu, žućkasto-sivu boju kože. Duboke linije i bore kod pušača nastaju tipično zrakasto po gornjim i donjim usnama i oko očiju. Koža deluje starije 10-20 godina u odnosu na kožu nepušača. Ispitivanjima je pokazano da pušenje dovodi do povećanja proizvodnje kolagenaze i značajnog smanjenja kolagena, što pogoduje nastanku bora (6).

Za usporavanje nastanka bora bitna je i hidratacija epiderma, jer usled starenja dolazi do gubitka vlage iz kože. Na vlažnost kože utiču komponente prirodnog vlažećeg faktora, sastav epidermalnih lipida, stanje površinskih slojeva kože. Potrebno je unošenje dovoljne količine tečnosti u organizam, kao i upotreba odgovarajućih kozmetičkih proizvoda koji mogu da povećaju vlažnost kože. Tokom procesa starenja, menja se i barijerna funkcija kože, tako da dolazi do promena u apsorpciji pojedinih supstanci. To može biti zbog opšteg smanjenja lipida u *stratum corneumu*. Koža postaje podložnija dejstvu mehaničkih trauma i nastanku infektivnih bolesti. Poznato je da *stratum corneum* predstavlja vezu između kože i spoljašnje okoline i odgovoran je za atraktivan izgled kože (7). Izlaganje dejstvu UV zračenja može da dovede do obrazovanja novih krvnih sudova, koji su veoma propustljivi i odgovorni za početak lokalne inflamacije. Klinički posmatrano, takva koža je gruba, neelastična, suva, žućkaste boje, duboko izborana, sa proširenim kapilarima (**teleangiektazije**), neujednačene pigmentacije (**pege i fleke**) (2,8). Usled starenja dolazi do gubitka funkcionalnih i morfoloških karakteristika ćelija sebacealnih žlezda, koje su zadužene za stvaranje sebuma i lubrikaciju površine kože. Ovaj gubitak se u početku nadoknađuje inicijalnom hipertrofijom, ali tokom vremena dolazi do smanjenja broja sebacealnih žlezda i smanjenja njihove sekretorne funkcije, što ima za posledicu smanjenje površinskih lipida i pojavu suvoće kože (**xerosis**). Ovakvo stanje kože je praćeno svrabom (**pruritus**) i može doći do razvoja **hroničnog ekcema** (8). Kod starijih osoba znatno je smanjena proizvodnja znoja, viša je unutrašnja temperatura kože, smanjena je osetljivost na toplotu. Fizičkom aktivnošću se može usporiti pad sekretorne funkcije znojnih žlezdi i poboljšati ukupna termoregulaciona funkcija (8).

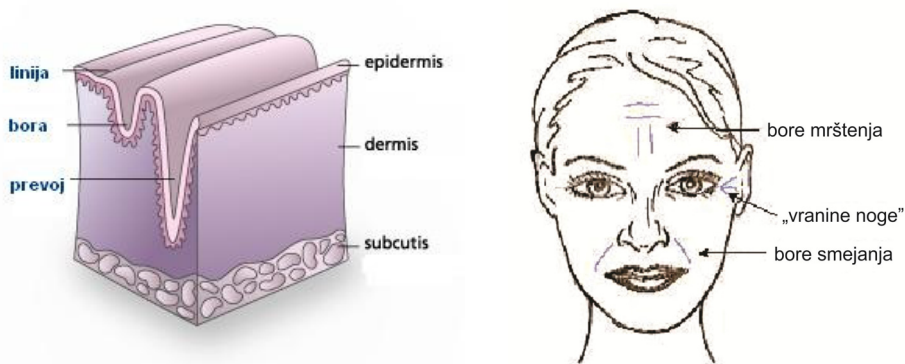
U koži se vrši i sinteza vitamina D. Smatra se da vitamin D ima ulogu u prevenciji karcinoma i drugih bolesti, kao i u očuvanju kostiju. Mišljenja stručnjaka su podeljena, kada je u pitanju način na koji treba obezbediti odgovarajuće količine vitamina D: izlaganje suncu i/ili unošenje vitamina oralnim putem u vidu dijetetskih proizvoda (suplemenata). Još uvek ne postoji

saglasnost oko toga koja količina vitamina D je potrebna deci, a koja odraslima (9).

Zbog oslabljenog imuniteta, kod starijih osoba je smanjena otpornost prema gljivičnim i virusnim infekcijama, povećana je sklonost ka oboljevanju od karcinoma kože, smanjena je osetljivost kože na kontaktne alergene. Štetno dejstvo UV zračenja se kod starih osoba ogleda u broju Langerhansovih ćelija i smanjenoj funkciji T-limfocita, a imunološke promene mogu da se ispolje lokalno i sistemski (10).

Bore

Iako je proces starenja kože dosta proučavan i opisivani u literaturi, precizna definicija bora ne postoji. Konkretan pokušaj definisanja se pripisuje Grifitu, koji je opisao da istezanje kože čitavom dužinom bora ostavlja linije koje predstavljaju osnovu za nastanak bora (11). Bore se mogu opisati i kao tanki nabori kože koji nastaju starenjem, dejstvom spoljašnjih i unutrašnjih činilaca. Primetne su na skoro svim delovima tela, ali najviše na licu (naročito na čelu, oko i između očiju, oko usana), vratu, rukama, nogama. Počinju da se pojavljuju oko 30-te godine života, a tokom godina se povećavaju po broju, dužini i zahvaćenoj površini. Na slici 1 dat je prikaz vrsta bora na licu.



Slika1. Vrste bora na licu

Figure 1. Types of wrinkles on the face

Prevmene bore nastaju kao posledica načina života. Veliki uticaj ima preterano izlaganje dejstvu UVA i UVB zračenja poznato kao fotostarenje, nezaštićena koža, pušenje, konzumiranje alkohola, nedovoljni sati spavanja, neodgovarajuća nega kože, nagli gubitak telesne mase, rigorozne diete, što dovodi do opuštanja kože i pojave bora (12). Nastanak bora na koži lica se

dešava i pod dejstvom kontrakcije mišića. Mlada koža se zbog svoje elastičnosti vrlo brzo vraća u prvobitnu poziciju posle kontrakcije mišića prilikom izražavanja emocija, kao što su smejanje, mrštenje, ljutnja. Smejanjem se obrazuju linije smejanja, a mrštenjem linije mrštenja, koje su najizraženije na čelu. Kontrakcijom mišića nastaju i bore između obrva i linije oko uglova očiju (često se nazivaju vranina noga, a nastaju i kao posledica dugotrajnog škiljenja i žmirkanja). Kod starijih osoba, posle kontrakcije mišića prilikom izražavanja emocija dolazi do zaostatka nabora i prevoja, što dovodi do nastanka statičkih bora. Dejstvo gravitacije dovodi do još većeg, vidljivijeg opuštanja kože. Vremenom, izraz lica i uticaj gravitacije doprinose obrazovanju podvaljka i spuštenih očnih kapaka (12).

Kozmetički aktivne supstance u proizvodima za tretiranje kože sa borama

Hijaluronska kiselina (INCI: Hyaluronic Acid) identifikovana je još 1938. godine od strane Meyer-a i prvi put dobijena iz goveđeg staklastog tela oka, a zatim i iz drugih tkiva (kresta petla, pupčana vrpca, sinovijalna tečnost). Ime potiče od grčke reči *hyalos* (staklast) i uronske kiseline. Naziv je 1984. godine promenjen u **hyaluronan** (13).

Hijaluronska kiselina se u kozmetičkim proizvodima koristi u koncentraciji 0,025-0,05% (m/m). Njena molekulska masa je oko 800 kDa. Mnoge povoljne osobine hijaluronske kiseline su ograničene njenom velikom molekulskom masom, koja ne dopušta penetraciju u kožu, tako da ostaje na površini kože, gradi film i vrši hidrataciju površinskih slojeva kože. Na osnovu ovoga su sprovedene studije, gde su ispitivani molekuli manjih molekulskih masa i dokazana bolja efikasnost fragmenata hijaluronske kiseline, u cilju ublažavanja bora i hrapavosti kože (13). Kozmetički proizvodi u kojima je zastupljena hijaluronska kiselina su tzv. **anti-aging** proizvodi (serumi, gelovi, dnevni i noćni kremovi, maske) za negu kože lica u toku dana ili noći. Hijaluronska kiselina na koži stvara tanak, nepropustan film, koji sprečava transepidermalni gubitak vlage i na taj način vraća glatkoću i tonus koži.

Fileri sa hijaluronskom kiselinom se koriste za korekciju umerenih i jako izraženih bora (13,14). Zbog kratkog poluvremena eliminacije, hijaluronska kiselina se hemijski stabilizuje umrežavanjem, povezuje se u makromolekule i na taj način se produžava poluvreme njene eliminacije. Punioici su slabo imunogeni, ali ponekad može doći do alergijskih reakcija koje nastaju zbog hemijskog jedinjenja koje se koristi za umrežavanje (14).

Prva racionalna upotreba **proteina** datira od 1950. godine. Proteini su jedinjenja koja ulaze u sastav kose, kože i nokata (dominantno kolagen, elastin i

keratin), a narušavanje njihovog odnosa dovodi do estetskih promena na koži u vidu dehidracije, nastanka bora, atonije. Od proteina se u kozmetičkim proizvodima najviše koristi **kolagen**, sam ili u kombinaciji sa elastinom. Posle upotrebe kremova sa kolagenom, koža je prijatna na dodir, nežna, somotasta, hidratizirana, povećane elastičnosti, a dobro ga podnosi bilo koji tip kože. Kolagen se može ubrizgati u kožu u obliku injekcija.

Upotrebljavaju se i **biljni proteini**, zbog trenda povratka prirodnim izvorima sirovina i izbegavanja sirovina životinjskog porekla. Hidrolizovani pšenični proteini, hidrolizovani proteini ovsa, proteini semena pirinča, graška, sojinih klica, proteini algi, kada se primene u obliku kozmetičkih kremova i losiona, obrazuju film na koži, obezbeđuju vlažnost, povećavaju elastičnost i stvaraju osećaj mekoće na koži (15-17).

Atraktivne sastojke kozmetičkih proizvoda čini grupa malih peptida koji se još nazivaju i **biomimetički peptidi**. Ova grupa peptida reguliše aktivnost važnih bioloških procesa u koži koji su često povezani sa starenjem kože. Peptidi su podeljeni u četiri grupe: signalni peptidi, peptidi inhibitori enzima, peptidi inhibitori neurotransmitera i peptidi nosači. Smatra se da signalni peptidi stimulišu proizvodnju matriksnih proteina, a naročito sintezu kolagena. Zapaženo je da povećavaju proliferaciju fibronektina, glikozaminoglikana, elastina i proteoglikana i na taj način povećavaju čvrstinu i obezbeđuju mlađi izgled kože (18). Pri formulaciji kozmetičkog proizvoda za ublažavanje postojećih bora i usporavanje procesa starenja kože, važno je proceniti sve faktore koji mogu da utiču na kvalitet krajnjeg proizvoda: penetraciju kroz kožnu barijeru, stabilnost (peptidi su izrazito nestabilni, naročito u vodenoj sredini), lokalnu podnošljivost (supstance peptidne strukture mogu uzrokovati alergijske reakcije), mogućnosti ispitivanja kvaliteta i efikasnosti i cenu.

Palmitoil pentapeptid poznat je pod komercijalnim nazivom (**Matryxil®**), INCI: Palmitoyl Pentapeptide, i dobija se sintetičkim putem. Prolazak peptida kroz epidermalnu barijeru omogućen je zahvaljujući prisustvu palmitinske kiseline, jednog od glavnih lipida *stratum corneuma*. Sprovedene studije su pokazale da primenom ovog peptida dolazi do ublažavanja postojećih bora, povećanja glatkoće i elastičnosti kože, a ne dolazi do iritacije kože (12). Preporučene koncentracije za primenu u kozmetičkim proizvodima su između 2 i 8 ppm.

Argirelin (heksapeptid), INCI: Acetyl Hexapeptide-8, predstavlja bezbedniju, blažu i jeftiniju alternativu botulin toksinu. Argireline™ je vodeni rastvor heksapeptida-8, koji ima relaksirajuće efekte na mišićnu masu lica. Kada se primeni u obliku kremova, može da ometa hemijske signale za kontrakciju mišića, da smanji oslobađanje kateholamina (adrenalina i noradrenalina), čije

preveliko stvaranje dovodi do obrazovanja linija i bora (12). U kozmetičkim proizvodima Argirelin™ se koristi u koncentraciji 3-10%.

Ciklični peptidi su poznati pod INCI: Cyclopeptide-5. Predstavljaju grupu malih peptida, koje karakteriše homogenost strukture, visoka selektivnost za receptor i pojačana metabolička stabilnost. Sve kovalentne veze između amino kiselina su prirodne peptidne veze. Ovako sintetisan peptid je visoko selektivan i može da imitira prirodne procese u koži. Sprovedene studije na ispitanicima pokazale su da dolazi do značajnog povećanja glatkoće kože posle primene emulzije sa 4% ciklopeptida-5, u odnosu na placebo emulziju. Bolja penetracija u kožu postiže se inkapsulacijom peptida u liposome. Ispoljava sledeća pozitivna dejstva: specifične ligand-receptor interakcije, visoku stabilnost, podržava i štiti proteine ekstracelularnog matriksa protiv enzimske degradacije (19).

Bakarni tripeptidi (INCI: Cooper peptide) spadaju u grupu biološki aktivnih regulatornih peptida. Ispitivanjima je potvrđeno da primenom na oštećenu kožu ostvaruju regenerativno dejstvo. Zbog toga se koriste u obliku kremova kod ekcema, u dermoabraziji i drugim hirurškim intervencijama. Povoljne rezultate ostvaruju primenom u tretiranju akni, ožiljaka, fleka, pega, bora, kod oštećenja nastalih dejstvom sunčevog i ostalih zračenja. Nanošenjem na kožu u obliku kremova dovode do stimulacije sinteze glikozaminoglikana, metaloproteinaza, kolagena, elastina, stimulacije dejstva superoksid dizmutaze, obrazovanja ekstracelularnog cementa, što dovodi do povećanja čvrstine i zategnutosti kože, kao i do smanjenja sitnih bora. Pošto su stabilni, mogu se koristiti u kozmetičkim preparatima zajedno sa hidroksi kiselinama (12).

Humani faktor rasta (HFR) je odobren od FDA (Food and Drug Administration) za kozmetičku primenu. Ostarele ćelije kože koriste HFR i vraćaju se u mlađi stadijum, kroz angiogenezu i proizvodnju kolagena, posebno u predelu lica. Istraživanja su pokazala da lokalna primena HFR-a na delove tela koji imaju oštećenja nastala opekotinama, ranama ili hirurškim putem, povećava stepen izlečenja. FDA je odobrila primenu HFR u kozmetičkim proizvodima, zato što se prirodno nalazi u telu, kao parakrine i autokrine supstance, a ne kao endokrine. Dosadašnji podaci potvrđuju da HFR primenjen u obliku kremova dovodi do smanjenja bora i popravljja fotooštećenu kožu, bez neželjenih efekata (20). U zemljama EU je upotreba humanih materijala u kozmetici zabranjena, pa samim tim i upotreba HFR, shodno Kozmetičkoj direktivi i Uredbi EU 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima. Tehnologija proizvodnje HFR-a nije zaživela u značajnijoj meri, prvenstveno zbog problema koji se odnose na visoke troškove proizvodnje, stabilnost i prečišćavanje dobijenog materijala.

Vitamini ostvaruju različite povoljne efekte na koži, kao što su poboljšanje celokupnog izgleda, posvetljivanje pigmentacija i oštećenja izazvana različitim sredstvima, imaju antioksidativno dejstvo (neutrališu slobodne radikale u koži). Ispitivanja su pokazala da su neki vitamini u prevenciji ostarele kože jednako korisni i pri lokalnoj i pri sistemsnoj primeni. Merljivi rezultati se postižu dugotrajnom upotrebom kozmetičkih proizvoda sa vitaminima, posebno A i E. Pri izradi kozmetičkih proizvoda koji sadrže vitamine, postoji problem u stabilizaciji nestabilnih oblika vitamina A i C. Rešenje se postiže pravilnim izborom pomoćnih supstanci, primenom koloidnih nosača (liposomi, niosomi, nanočestice), posebnim tehnikama izrade proizvoda i upotrebom odgovarajuće ambalaže. Ona štiti vitamine od oksidacije i UV zračenja, posebno kozmetičkih proizvoda sa vitaminom A, odnosno retinolom i retinilaldehidom (11,21,24).

Upotreba **retinoida** u obliku kremova, predstavlja standard u tretmanu znakova ostarele kože. Retinoidi ispoljavaju efekte na receptore i ekspresiju gena, smanjuju stvaranje kolagenaze i stimulišu sintezu novog kolagena. Pozitivni rezultati su brže vidljivi kada su u pitanju plitke, površinske bore, dok je za duboke bore potrebno vreme od nekoliko nedelja i meseci. Pored brojnih pozitivnih, imaju i neželjene efekte - **retinoidni dermatitis**, koji se na koži može manifestovati u vidu svraba, peckanja, eritema i pojave suve kože. Kremovi koji sadrže vitamin A (retinol, retinil aldehid), poboljšavaju teksturu i boju kože, sprečavaju produbljivanje finih bora (21, 22).

Vitamin B3 se u kozmetičkim proizvodima koristi poslednjih godina. Potvrđeno je njegovo dejstvo protiv zapaljenja i u tretmanu akni. Stimuliše proizvodnju kolagena i na taj način učestvuje u smanjenju postojećih bora na koži i poboljšava njenu elastičnost. Primenuje se u koncentraciji 3,5%-5% u obliku kozmetičkih emulzija, a nisu zabeležene iritacije na koži posle primene (21).

Kao kofaktor, **vitamin C** je uključen u sintezu kolagena, tako da ima preventivnu ulogu u starenju kože, poboljšava tonus i elastičnost. Zbog izražene nestabilnosti vitamina C u preparatima za negu kože i posle sunčanja, koriste se neki derivati vitamina C (23). Uobičajene koncentracije u kozmetičkim **anti-age** proizvodima su 0,2%-2%, a u proizvodima za posvetljivanje hiperpigmentacija 3%-5% (23).

Dokazano je da primena **vitamina E** na koži dovodi do pozitivnih efekata u sprečavanju nastanka bora, kao i ublažavanju postojećih bora. Pomaže obnavljanje kože, stvara vlažnu barijeru i sprečava lipidnu peroksidaciju kolagena. Osim α -tokoferola, u kozmetičkim proizvodima koristi se i njegov estar (najčešće tokoferil acetat), koji je hemijski stabilniji, ali i manje efikasan od vitamina E (24). Preporučena koncentracija vitamin E acetata je 1-10%, a

ispitivanjima je dokazano da najbolji efekat na koži ostvaruje u koncentraciji od 5% (24).

Hidroksi kiseline ostvaruju pozitivne efekte na koži i sastojci su brojnih proizvoda za negu kože (*anti-age* kremovi), preparata za hemijski piling i tretiranje kože sa aknama, posvetljivanje hiperpigmentacija i posebno za redovnu negu, tj. dobru hidrataciju kože, posle sprovedenih kozmetičkih procedura. Najviše se koriste **α -hidroksi kiseline (glikolna), β -hidroksi kiseline (salicilna), polihidroksi kiseline i bionske kiseline**. Novije polihidroksi kiseline su **glukonolakton** i **laktobionska kiselina**, koje se primenjuju i na osetljivoj koži, bez pratećih neželjenih reakcija (22, 25). Alfa-hidroksi kiseline (AHAs), dominantno glikolna kiselina u kremovima za negu kože u toku dana i noći, zadržavaju vlažnost, povećavaju gustinu epiderma, vrše ujednačavanje tona kože (korekcija hiper- i hipopigmentacija), poboljšavaju elastičnost, smanjuju hrapavost i bore na fotoostareloj koži. Efekti AHAs zavise od koncentracije u proizvodu: do 3% menjaju pH na površini kože, dok u koncentraciji od 10% menjaju pH i u dubljim slojevima kože. Pri izvođenju hemijskog pilinga sa glikolnom kiselinom, koncentracija kiseline u proizvodu (najčešće u obliku gela ili rastvora), kreće se od 30% do 70%.

Biljni masni sastojci u kozmetičkim proizvodima za tretman bora

Fitosteroidi (fitoestrogeni) dobijaju se ekstrakcijom iz različitih biljaka i biljnih ulja i koriste se najčešće za negu starije kože. Nalaze se u jojobinom ulju, ši buteru, ulju slatkog badema, makadamija ulju, avokadovom ulju (26, 27). U kozmetičkim proizvodima zastupljeni su kao sastojci masne faze kremova za negu suve i starije kože. Popravljaju elastičnost i kožnu barijeru.

Ši buter (INCI: Butyrospermum Parkii) je masni sastojak mnogih kremova za dnevnu ili noćnu negu, posebno kože lica. Povećava elastičnost kože, ublažava bore, povećava penetraciju nekih aktivnih supstanci, a na koži stvara zaštitni film i obezbeđuje hidrataciju površinskih slojeva (23,27).

Jojobino ulje (INCI: Simmondsia chinensis) po sastavu je slično sebumu kože i lako penetrira u kožu, zadržava vlažnost, ispucalu i hrapavu kožu čini mekom i glatkom, a nema komedogeno i senzibilišuće dejstvo. Dokazano je da smanjuje površne bore, a primenjuje se u tretmanu suve kože (23).

Ostale kozmetičke sirovine za tretman bora

Antioksidansi u kozmetičkim proizvodima se uključuju u borbu protiv slobodnih radikala, koji nastaju u toku oksidativnog stresa i mogu da oštete ćelijske strukture kože i dovedu do pojave bora. Od antioksidansa pored

tokoferola i polifenola, široku primenu ima i **koenzim Q10** ili ubihinon (INCI: Coenzyme Q10), zbog čega je veoma čest sastojak kozmetičkih proizvoda za tretman bora. Utvrđeno je da štiti ćelijsku membranu od oštećenja koja mogu nastati dejstvom UVA zračenja, štiti fibroblaste i sprečava nastanak bora, isključivo nakon dugotrajne primene kozmetičkih proizvoda sa ubihinonom. Primenjuje se u koncentraciji 0,001-0,1% u kozmetičkim emulzijama za lice i telo (11, 23).

Piknogenol/Pycnogenol (INCI: Pinetree extract): Procianidin iz kore bora, prirodni antioksidans jakog dejstva koji produžava dejstvo vitamina A i E. Ekstrakti kore bora su efikasni u zaštiti kože od eritema indukovano UVB zračenjem, a posle primene na koži mogu da uspore proces starenja (11).

Ursolinska kiselina (INCI: Ursolic Acid) je prisutna u mnogim biljkama (lavanda, ruzmarin, borovnica, jabuka, cvet zove, glog, ribizla, šljiva). Izaziva revitalizaciju kože zbog antioksidativnog dejstva i štiti ćelije kože od oštećenja (11).

Rezveratrol/Rezveratorol (INCI: Resveratrol Ferment Extract) se prirodno nalazi u crvenom grejpfrutu, bobičastom voću, crnom grožđu. Deluje sinergistički sa vitaminima C i E. Potvrđeno je da kada se primeni na koži može da inhibira neke proteaze koje imaju degradirajuće dejstvo na proteine i matriks dermisa. Rezveratrol (čist) ili u obliku ekstrakta ispoljava antioksidativni efekat na različitim strukturama kože, obnavlja fibroblaste i usporava proces starenja (11).

Ekstrakt runolista (INCI: Leontopodium alpinum extract) ima jako antioksidativno dejstvo, neutrališe slobodne radikale i obezbeđuje zaštitu kože, pre i posle izlaganja dejstvu UV zračenja. Primenjuje se u obliku ekstrakata u različitim kozmetičkim proizvodima za negu kože, a posle dugotrajne upotrebe vidljivi su pozitivni efekti na koži lica (12).

Ekstrakt zelenog čaja (INCI: Camelliae sinensis extract) usporava proces starenja kože, deluje emolijentno, smanjuje perutanje i deskvamaciju površinskih slojeva kože. Sadrži polifenole i dodaje se kozmetičkim proizvodima za negu i zaštitu kože, zbog antioksidantnog delovanja (12).

Rhaponticum carthamoides (maral root) ili koren sibirskog jelena sadrži kao aktivne sastojke ekdisteroide, uglavnom 20-hidroksiekdison (ekdisteron). Frakcija koja je izolovana iz ovog korena je bogata fitoekdisteroidima i koristi se kao nova kozmetički aktivna supstanca u proizvodima koji vraćaju koži izgublenu čvrstinu i elastičnost (28).

Zizyphus spinosa (žičula, kineska datula) koristi se u tradicionalnoj kineskoj medicini. Za ublažavanje procesa starenja kože koristi se seme ove biljke, iz koga se pripremaju ekstrakti koji sadrže triterpenske

derivate (28). Sinergistička kombinacija triterpenskih derivata kineske datule i fitoecdisteroida korena sibirskog jelena je proizvod Zirhafirm™, u obliku kremova, čijom upotrebom dolazi do jačanja dermalno-epidermalnih veza, vraća se elastičnost i čvrstina koži. Zirhafirm™ spada u intenzivan tretman za zrelu i opuštenu kožu.

DMAE (dimetilaminoetanol) je po strukturi sličan holinu. Prirodno se nalazi u lososu, sardini, inćunu, a u maloj količini i u ljudskom mozgu. Postao je popularan sastojak **anti-age** kozmetičkih proizvoda, sa dokazanom efikasnošću i bezbednošću. Primećeno je da kremovi sa DMAE povećavaju snabdevanje kože acetilholinom i tako poboljšavaju njenu zategnutost i čvrstinu. Ima antioksidativno dejstvo, funkciju stabilizujućeg faktora ćelijske membrane i sprečava dehidraciju kože. Navodi se da posle duže upotrebe preparata sa DMAE koža postaje zategnuta i sa ublaženim borama (29,30).

U Tabeli I prikazani su najvažniji sastojci iz prve, druge i treće generacije kozmetički aktivnih supstanci koji se pojedinačno ili u kombinaciji koriste u proizvodima za tretman bora (31).

Tabela I Anti-aging sastojci (31)

Table I Anti-aging ingredients (31)

PRVA GENERACIJA	DRUGA GENERACIJA	TREĆA GENERACIJA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VITAMINI A, C, E ▪ KOENZIM Q10 ▪ ALFA LIPOINSKA KISELINA ▪ FLAVONOIDI ▪ FITOESTROGENI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FAKTOR RASTA ▪ BAKARNI TRIPEPTID ▪ PALMITOIL PENTAPEPTID ▪ N6-FURFURILADENIN 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DMAE (DIMETILAMINOETANOL) ▪ ACETIL HEKSAPEPTID 3

Kozmetički proizvodi za tretman bora

Na svetskom tržištu, a i u Srbiji, dostupan je ogroman broj kozmetičkih proizvoda za tretman bora. Najčešće se proizvode u obliku kremova za negu kože preko dana i noći i često sadrže veći broj kozmetički aktivnih supstanci, koje su navedene u Tabeli I (31).

NeoStrata Renewal Cream, Neostrata, SAD (Neostrata krem za obnavljanje) sadrži kao kozmetički aktivne supstance **glukonolakton** i **pro-retinol**, koji deluju sinergistički i dovode do poboljšanja teksture kože, veličine pora i ujednačenosti boje. Redukuje fine linije i bore, poboljšava izgled neujednačenih pigmentacija i oštećenja od sunca i nije komedogen (32).

Laboina, Labo Cosprophar, Švajcarska, kozmetički je proizvod u obliku emulzije koji sadrži novu kombinaciju aktivnih sastojaka, čija su INCI imena: **Acetyl Dipeptide-1 Cetyl Ester, Pentapeptideamide-4, Acetyl Octapeptide-3, Acetyl Octapeptide-30**. Primenjuje se spolja, na neinvazivan način, uz pomoć aplikatora u kome se nalazi proizvod. Dovodi do uvećanja broja fibroblasta i keratinocita, što pomaže u popunjavanju bora (iznutra, u dermu) i ublažava bore spolja (na nivou epiderma i rožnatog sloja). Mlado tkivo, koje stvaraju nove ćelije popunjava bore (33).

Densitium® krem 45+, SVR laboratorija, Francuska, sadrži kao kozmetički aktivne sastojke **bio-kalcijum** (kompleks kalcijuma koji ima važnu ulogu u održavanju strukture kože) i ultra **fragmentisanu hijaluronsku kiselinu** (hijaluronska kiselina sa malom molekulskom masom, koja brže i dublje prodire u kožu). Primenjuje se ujutro i uveče, na lice i vrat, a pogodna je i kao podloga za šminku. Posle upotrebe koža postaje glatka, hidrirana, a postojeće bore postaju manje vidljive.

Neostrata Bionic Face Cream, Neostrata, SAD (Neostrata serum za lice sa bionskom kiselinom) kao kozmetički aktivne supstance sadrži: **Lactobionic Acid, Retinyl (vitamin A) Palmitate, Tocopheryl (vitamin E) Acetate, Tetrahexyldecyl (vitamin C) Ascorbate**. Upotrebom ovog proizvoda dolazi do poboljšanja teksture kože, ublažavanja postojećih bora, boljeg vlaženja kože. Preporučuje se kao nega posle kozmetičkih i estetskih procedura.

Preporuke kozmetologa za tretiranje bora

Savremeni koncepti u prvi plan ističu prevenciju kao delotvorniju od terapije. Zato sa negom kože i primenom odgovarajućih tretmana treba početi na vreme, kako bi i posle 40-te godine koža izgledala zdrava i lepa (34). Tretmani mogu da poboljšaju izgled i uspore starenje, ali je starenje proces koji ne može da se zaustavi. Na raspolaganju su različite metode koje odlažu pojavu znakova starenja: **anti-age kozmetički preparati** (za svakodnevnu negu zrele kože), **preparati za piling** (ljuštenje površinskih slojeva kože), **implantati** (ubacivanje određenih materija u kožu), **invazivnije metode** iz domena plastične hirurgije. Pri izvođenju procedura, važna je bezbednost za korisnika (poštovanje određenih protokola), stručnost osobe koja vrši procedure i što brže vraćanje uobičajenim aktivnostima, posle sprovedenog postupka. U ovom delu rada biće kratko opisani neki postupci koji se koriste u cilju tretmana kože zahvaćene borama, uz redovnu negu i zaštitu kože, pre i posle ovih procedura, primenom odgovarajućih kozmetičkih proizvoda.

Hemijski piling je procedura kojom se određenim hemijskim supstancama skidaju slojevi kože, sa ciljem da se poprave njeni nedostaci i

oštećenja. Piling se prema intenzitetu-dubini ljuštenja deli na: površinski, srednje duboki i duboki. Pored lica, koje se i najčešće tretira, može se obaviti i na rukama, naročito na šakama, dekolteu, leđima, ramenima. Dolazi do regeneracije u dubljim strukturama kože, smiruju se zapaljenski procesi, koža se manje masti, postaje podmlađena. Efikasnost ovog tretmana najviše se ogleda u poboljšanju bora, kod fotooštećene kože, proširenih pora, keratoza, smanjenju ožiljaka od akni, izbeljivanju fleka, osvežavanju-ulepšavanju lica. Tokom tretmana i nekoliko sati posle toga moguća je pojava peckanja, crvenila, perutanja koje može da traje nekoliko dana. Obavezna je upotreba krema sa visokim zaštitnim faktorom od UV zračenja, izbegavanje sunčanja, a najbolje je hemijski piling obavljati tokom jeseni i zime. Ove procedure je potrebno ponoviti više puta u određenim vremenskim intervalima. Proceduru obavljaju isključivo lekari koji imaju potrebne sertifikate i dozvole za rad! (35).

Mikrodermoabrazija predstavlja mehanički piling, gde se na neinvazivan način vrši uklanjanje površnog sloja kože, tj. izumrlih ćelija *stratum corneum-a*. Može se primeniti i kod mlađih i kod starijih osoba, a posle tretmana je vidljiv rezultat: dolazi do poboljšanja teksture kože, smanjuju se proširene pore, površni ožiljci, hiperpigmentacije, reguliše se masnoća kože, smanjuju se sitnije linije i bore, poboljšavaju se oštećenja nastala dejstvom UV zraka. To je komforna, pouzdana metoda kojom je moguće vršiti kontrolisanu abraziju kože, upotrebom dijamantskih sondi ili kristala aluminijum-oksida, uz određenu brzinu i broj prelaza preko tretirane kože. Kristali se putem blagog vakuma utiskuju direktno kroz površinu kože, usisavaju i odstranjuju mrtve epitelne ćelije i lojne čepove. Može se koristiti na licu, leđima, rukama, vratu. Posle tretmana koža je čista, glatka, osvežena, a osobe mogu odmah nastaviti svoje aktivnosti (12).

Dermalni punioci (fileri) sa hijaluronskom kiselinom se primenjuju injekcionim putem, tj. intradermalno se ubrizgava hijaluronska kiselina. Injekcije hijaluronske kiseline se koriste u cilju poboljšanja konture lica, da ublaže ulegnuća nastala starenjem, da koriguju umerene i izražene bore, za nadoknadu gubitka mekog tkiva, najčešće u donjoj trećini lica, gde su ove promene oblika najvidljivije. Dužina dejstva filera je od 6 do 12 meseci. Posle toga se procedura može ponoviti. Ovi punioci su bezbedni i slabo imunogeni, bez rizika od alergijskih reakcija (14, 36).

Injekcije kolagena se aplikuju u gornju površinu odgovarajućeg sloja kože i na taj način se vrši nadoknada izgubljenog kolagena. Kolagen je prirodni protein koji se nalazi u organizmu i učestvuje u formiranju vezivnog tkiva. Ima ulogu u vezivanju vode, održava vlažnost i obezbeđuje čvrstinu kože. Tokom godina dolazi do gubitka kolagena u koži. Jedan od načina da se uspori proces starenja i ublaže bore na koži je upotreba prečišćenog kolagena koji se u kožu

unosu injekcionim putem. Ovim tretmanom se postiže korigovanje postojećih bora (12).

Injekcije masti se primenjuju procedurom koja može da pomogne u održavanju mladolikog izgleda, popunjavanju bora, jedrine kože. Mast može da se skupi iz tela osobe kojoj se vrši procedura, posle čega se obrađuje i prečišćava, a zatim uz upotrebu igle ubrizgava u kožu (12).

Mezoterapija se koristi u mnogim medicinskim granama, ali je najpoznatija njena primena u estetske svrhe. Prvi je počeo da je primenjuje francuski lekar Pistor 1952. godine, koristeći injekcije na dubinu od 3-5 mm, kojima je u mezoderm unosio određene lekovite supstance. Mezoterapija se sastoji u aplikovanju određenih „koktela” u kožu injekcionim putem. Vidljivi su rezultati u smanjenju masnih naslaga, celulita, kod opadanja kose, lečenja akni, fleka, ožiljaka, podmlađivanja lica, gde koža postaje vidno hidrirana, osvežena, a bore ublažene. Procedura se sprovodi po određenim protokolima i potrebno je uraditi tretmane u seriji, a zatim ponoviti kroz određeno vreme. Metoda je pouzdana i sa malo neželjenih efekata koji prolaze za nekoliko dana (37).

Zaključak

Proces starenja praćen je širokim spektrom fizioloških promena koje ograničavaju normalno funkcionisanje organizma. Promene se dešavaju na svim organima i sistemima, ali je danas pažnja dosta usmerena na spoljašnji izgled, gde se čak smatra da su bore i ostale odlike ostarele kože nedopustivi, i pokazatelji su da osoba ne vodi dovoljno računa o sebi.

Prateći trendove i zahteve savremenog načina života, mnoge kozmetičke kompanije uvode u svoj proizvodni asortiman nove kozmetički aktivne supstance, a za neke od njih je ispitivanjima dokazano pozitivno dejstvo u tretiranju kože zahvaćene borama. U radu su navedeni podaci iz literature o najčešće korišćenim kozmetički aktivnim supstancama koje su česti sastojci proizvoda za tretman lica sa borama. Na polju estetske hirurgije i estetske dermatologije ubrzano dolazi do razvoja novih tehnika u sprečavanju nastanka bora i usporavanju procesa starenja. Postoje **anti-age** protokoli u koje su pored redovne nege i održavanja uključeni koncepti zdrave ishrane, redovne fizičke aktivnosti, vođenje kvalitetnog i sadržajnog načina života, mentalna i emotivna ravnoteža.

U svetu i kod nas, insistira se na neinvazivnim, neagresivnim metodama u cilju podmlađivanja i odlaganju estetskih operacija za kasnije godine, kao što su: hemijski piling, dermalni punioci, mikrodermoabrazija, mezoterapija i druge. Ističe se da sam postupak estetske korekcije traje kratko, da se ljudi posle njih vraćaju svojim obavezama, a da su rezultati vidljivi ubrzo posle tretmana.

Literatura:

1. Plećaš B, Živković L, Potparević B. Biologija i fiziologija starenja. Arhiv za farmaciju 2009; 59: 357-372.
2. Isailović G. Fiziologija kože sa starenjem. Isailović G, 2006: 87-128.
3. Callaghan TM, Wilhelm KP. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part II: Clinical perspectives and clinical methods in the evaluation of ageing skin. *International Journal of Cosmetic Science* 2008; 30: 323-332.
4. Čajković M. Kozmetologija. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2000: 57-60.
5. Pepić I, Sinovčić T, Filipović-Grčić J. Hormonsko starenje kože. Farmaceutski glasnik 2011; 67 (1): 11-26.
6. Callaghan TM, Wilhelm KP. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. *International Journal of Cosmetic Science* 2008; 30: 313-322.
7. Obermayer B, Bänziger S. Mature Skin-Is it too Late for Cosmetics? *SÖFW-Journal* 2011; 137 (5): 29-35.
8. Zouboulis ChC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in Dermatology* 2011; 29: 3-149.
9. Epstein H. Field Notes from American Academy of Dermatology 69th Annual meeting, Household and Personal Care Today, 2011; (2): 42-43.
10. Sadick SN, Karcher Ch, Palmisano L. Cosmetic dermatology of the aging face. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: S3-S12.
11. Rona C, Vailati F, Berardesca E. The cosmetic treatment of wrinkles. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2004; 3: 26-34.
12. Shahi S, Athawale R, Ghadge S. Skin Health-Aging-Wrinkles and Remedies. *SÖFW-Journal* 2008; 134 (5): 2-16.
13. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 106-122.
14. Vuleta G, Perović T, Savić S. Hijaluronska kiselina u kozmetičkim proizvodima. Arhiv za farmaciju 2009; 59: 551-562.
15. Secchi G. Role of protein in cosmetics. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 321-325.
16. Vuleta G. Kozmetologija, Beograd: Nauka, 1991.
17. Milojević M, Petrović S, Vuleta G. Primena proteina u kozmetičkim preparatima. *Arhiv za farmaciju* 2004; 54: 665-679.
18. Gorouhi F, Maibach HI. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. *International Journal of Cosmetic Science* 2009; 31: 327-345.
19. Anzali S, Graf R, Epstein H, Beyer N. An intelligent cyclic peptide facilitates build-up of collagen in skin. *SÖFW-Journal* 2010; 136 (8): 28-32.

20. Hilling C. Human Growth Factors as natural healers: current literature and application. *Cosmetics & Toiletries* 2010; 125 (5): 73-76.
21. Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 469-474.
22. Vasiljević D, Savić S, Primorac M. Tretman i terapija ostarele kože: dermokozmetički i dermofarmaceutski preparati. *Arhiv za farmaciju* 2009; 59: 457-472.
23. Vasiljević D, Savić S, Đorđević Lj, Krajišnik D. Priručnik iz kozmetologije. prvo izdanje Beograd: Nauka, 2009.
24. Vuleta G, Savić S. Opravdanost primene vitamina i minerala u kozmetičkim proizvodima. *Arhiv za farmaciju* 2009; 59: 212-225.
25. Green AB, Yu JR, Van Scott JE. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 495-501.
26. Vuleta G, Savić S, Šćepanović T. Dermokozmetički preparati za negu kože u menopauzi. *Arhiv za farmaciju* 2005; 55: 217-228.
27. Kovačević N. Osnovi farmakognozije. Beograd: Srpska školska knjiga, 2004.
28. Armengol R, Martinez-Teipel B, Rubio E. Combined forces work to restore skin firmness. *Personal Care* 2010 (11): 23-26.
29. Bertin C, Robert C, Jousselin M, Issachar N, Camel E. Treating Wrinkles with Dimethylaminoethanol, Retinol and Mineral Salts. *Cosmetics & Toiletries* 2008; 123 (4): 75-81.
30. Gao X-H, Zhang L, Wei H, Chen H-D. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 367-374.
31. Huber P, Hess K. Anti-Aging-Where Do We Stand? Theories and Hypotheses on Skin Aging. *SOFW-Journal* 2010; 136 (10): 2-11.
32. <http://www.neostrata.com/product/neostrata+renewal+cream.do?sortBy=ourPicks>
33. http://www.labosuisse.com/Laboina_Expression_Lines_int.aspx
34. Lintner K, Mas-Chamberlin C, Mondon P, Peschard O, Lamy L. Cosmeceuticals and active ingredients. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 461-468.
35. Clark E, Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 209-218.
36. Sapijaszko MJA. Dermal fillers: Ever-expanding options for esthetic use. *Skin therapy letter* 2007; 12 (8): 4-6.
37. Rotunda MA, Kolodney SM. Mesotherapy and Phosphatidylcholine injections: Historical clarification and review. *Dermatologic surgery* 2006; 32: 465-480.

Effects of cosmetic active substances in the skin wrinkles treatment

Tatjana Sekulović¹, Gordana Vuleta², Snežana Savić²

¹ e-mail: tanjasekulovic@hotmail.com

² University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of pharmaceutical technology and cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

The ageing of skin occurs in all individuals at a variable rate which is influenced by genetic, environmental and hormonal factors. The ageing process can be divided into intrinsic ageing and extrinsic ageing. With increasing age the epidermis, the dermis and skin appendages progressively lose their youthful properties and abilities while skin functions deteriorate due to structural and morphologic changes. Mature skin is associated with weaknesses of the skin barrier, becoming more susceptible to external aggressors, and water can evaporate from the skin quickly. In recent years, there has been an increasing interest in reversing the effects of these age-related changes to restore a youthful appearance and improve patients' self-perception. Wrinkles now have a greater social impact because people live longer. Science and hedonism overlap in the search for causes, treatments and prevention of wrinkles. Active ingredients go well beyond simple moisturizers and exert a more complex activity in protecting skin from external injuries, nourishing it and removing its superficial layers. Both herbal and synthetic agents are available to cure wrinkles. Common anti-wrinkle agents are hyaluronic acid, proteins, peptides, vitamins, antioxidants, alpha hydroxy acids, etc. Beside the surgical treatments, various treatment options are available and include minimally invasive techniques such as microdermoabrasion, facial peels, dermal fillers, collagen and fat injections.

Keywords: skin ageing, wrinkles, cosmetic active ingredients, products for cosmetic treatment of wrinkles, recommendations for treatment of wrinkles
