

ZRCALCE, ZRCALCE NA STENI POVEJ...

MAGIC MIRROR ON THE WALL...

AVTORICA / AUTHOR:

Prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mirjana.gasperlin@ffa.uni-lj.si



1 UVOD

Živimo v času dolgožive družbe, kjer sta dobro počutje in celostna skrb za potrebe starejših ključnega pomena za ohranjanje kakovosti življenja. Po napovedih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) se bo delež ljudi, starejših od 60 let, povečal iz 1,1 milijarde leta 2023 na 1,4 milijarde do leta 2030. Takšen trend je zlasti opazen v razvijajočih se državah (1). Ta demografski premik se odraža na številnih področjih javnega življenja, ključno pa je ohranjanje dobrega zdravja, ki starejšim omogoča, da ostanejo samostojni in aktivni člani družbe. Po definiciji SZO zdravo staranje ne pomeni le odsotnosti bolezni, temveč tudi ohranjanje funkcionalne sposobnosti, ki posamezniku omogoča dobro počutje v svojem okolju (2). Posledično je velik po-

POVZETEK

Staranje je kompleksen proces, ki vključuje notranje in zunanje dejavnike ter se odraža v vseh plasteh kože. Kozmetični izdelki lahko pomembno prispevajo k upočasnitvi vidnih znakov staranja kože, saj vplivajo na njeno strukturo, funkcijo in zaščitno vlogo. V prispevku je predstavljena učinkovitost retinoidov, hialuronske kisline, antioksidantov in peptidov ter sodobni »pro-age« pristop, ki podpira biološko vitalnost kože in optimizacijo celičnih funkcij preko regeneracije celičnih signalnih poti, zmanjševanja kroničnega vnetja in epigenetske modulacije genov. Kombinacija teh strategij omogoča dolgoročno zdravje kože in ne le mladosten videz.

KLJUČNE BESEDE:

antioksidanti, hialuronska kislina, kozmetični izdelki, peptidi, pro-age, retinoidi, staranje kože

ABSTRACT

Skin aging is a complex process involving both intrinsic and extrinsic factors and affects all skin layers. Cosmetic products can play an important role in slowing the visible signs of skin aging by influencing skin structure, function, and protection. This paper presents the effectiveness of retinoids, hyaluronic acid, antioxidants, and peptides, as well as the modern "pro-age" approach, which supports the biological vitality of the skin and optimizes cellular functions through signal pathway regeneration, reduction of chronic inflammation, and epigenetic modulation. The combination of these strategies provides long-term support for skin health, not just a youthful appearance.

KEY WORDS:

antioxidants, hyaluronic acid, cosmetics, peptides, pro-age, retinoids, skin aging

udarek na razvoju vseh tistih področij, ki povečujejo kakovost tega življenjskega obdobja.

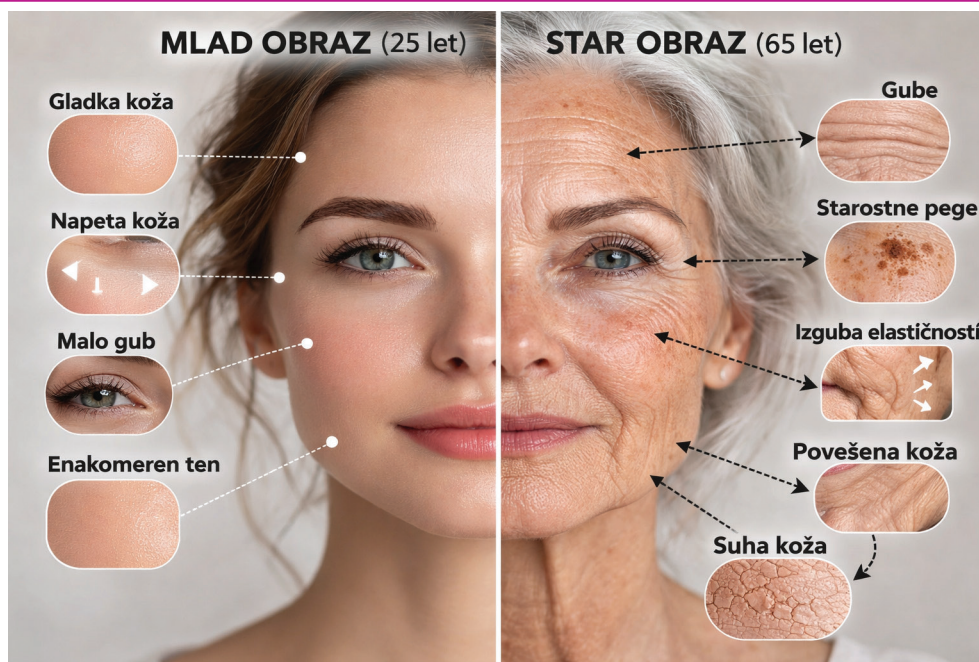
Starejši si želijo ostati čim dlje fizično in mentalno aktivni in si prizadevajo ohraniti mladosten videz. Ohranjanju vitalnosti je namenjen širok nabor izdelkov, pri čemer imajo kozmetični izdelki pomembno vlogo. Koža je navsezadnje naš največji organ, edini, ki je viden od zunaj, zato posledice staranja lahko opazujemo tudi vizualno. Ker je koža stalno izpostavljena tudi vplivom iz okolja in ne le notranjim dejavnikom, je



njen videz rezultat prepletanja obeh vrst vplivov. Čeprav posledic posameznih dejavnikov navadno ni mogoče ločiti, raziskovalci pripisujejo zunanjim dejavnikom veliko večji vpliv (3), kar pomeni, da z ustrezno nego in/ali različnimi pomlajevalnimi pristopi znake staranja kože lahko upočasnimo; z nekaterimi estetsko kirurškimi posegi celo drastično. Kljub dolgoživi družbi pa današnji čas bolj kot kdaj koli prej povečuje mladost in lepoto. Družbena omrežja nam narekujejo, kakšni moramo biti in ponujajo številna orodja za doseganje teh idealov. Pa je to res nujno? Koža namreč ni samo površina ali estetski element. Nosimo jo vse življenje, a se hkrati neprestano spreminja. Vsaka njena sprememba je tih opomnik, da staranje ni samo biološki proces, temveč del naše človeške zgodbe. Na koži se zrcali minevanje časa, hkrati pa tudi neizmerna sposobnost prilagajanja in obnavljanja. Morda zato pravimo, da se na njej odraža naše življenje, saj nosi sledi tega, kdo smo, kaj čutimo in kako živimo. Mar ni obraz starejše osebe, zaznamovan z gubami, v katerih se zrcalijo prehojena pot, spomini, izkušnje in zgodbe življenja, dragocenost, ki je gladka koža nima? Ni zaman rek, da je obraz zrcalo duše, morda pa je še več – zrcalo življenja. Edinstveno, kot je edinstveno vsako življenje.

2 STARANJE KOŽE

Kot vsi organi se tudi naša koža stara, saj je izpostavljena dejavnikom, ki povzročajo staranje od znotraj – notranje, biološko ali intrinzično staranje, kot tudi tistim od zunaj – zunanje, ekstrinzično staranje, pogosto imenovano fotostarjanje (ang. *photoageing*). Biološko staranje je kontinuiran proces, ki ga ne moremo preprečiti niti zaustaviti. Je odraz nesposobnosti organizma oz. njegovih struktur, da se prilagodijo na spremembe v notranjem okolju. Povedano z drugimi besedami je to stanje, v katerem degenerativni procesi prevladajo nad regenerativnimi. Določajo ga genetski dejavniki, hormonske spremembe itd. Znanih je veliko različnih pristopov, ki skušajo proces staranja pojasniti na molekularni ravni, na primer teorija celičnega staranja, zmanjšanje sposobnosti celične DNA za popravila, krajšanje telomer, mutacije mitohondrijske DNA, oksidativni stres in nepravilnosti na kromosomih, mutacije posameznih genov, kronično vnetje idr. (4). Na kožo škodljivo vplivajo tudi zunanji dejavniki, med katerimi je najpomembnejša ultravijolična (UV) svetloba, pa



Slika 1: Primerjava mlade in starejše kože - vidne spremembe na obrazu. Slika je bila ustvarjena z uporabo ChatGPT (OpenAI, San Francisco, CA, ZDA) z umetno inteligenco podprtim generiranjem slik. Avtorji so rezultat pregledali in uredili za zagotavljanje točnosti.

Figure 2: Comparison of young and aged skin – visible face changes. Figure was created using ChatGPT (OpenAI, San Francisco, CA, USA) with AI-assisted image generation. The authors reviewed and edited the output for accuracy.

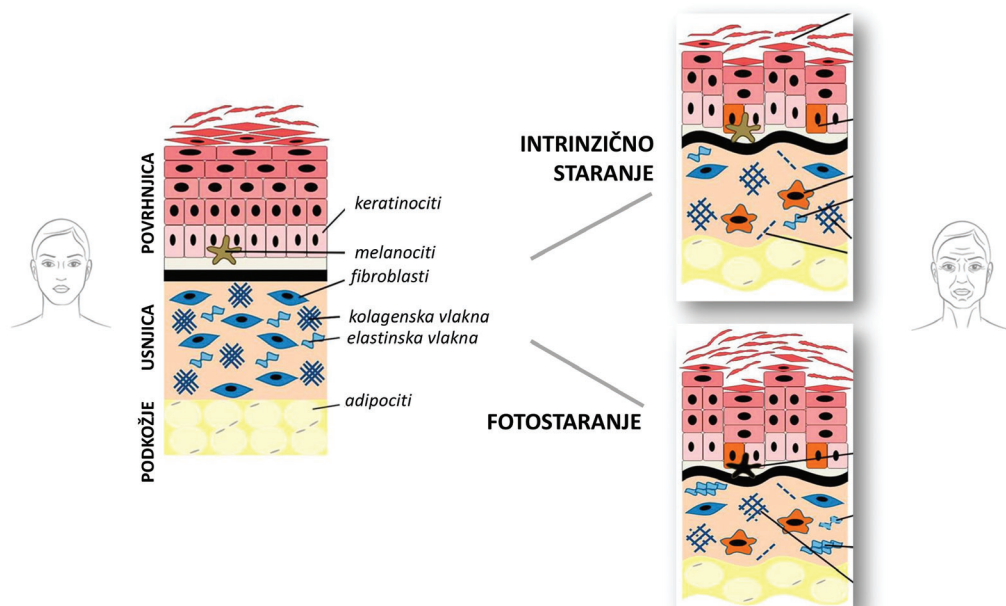
KLJUČNI POUDARKI

- Staranje kože povzročajo notranji in zunanji dejavniki, med katerimi je najbolj škodljiva UV svetloba.
- Spremembe na celičnem in strukturnem nivoju se začnejo veliko prej, preden znaki staranja postanejo vidni.
- Staranje prizadene vse plasti kože in se odraža v zmanjšani sintezi kolagena, elastina in glukozaminoglikanov, tanjšanju kože in slabši barierni funkciji.
- Retinoidi, hialuronska kislina, antioksidanti in peptidi so kozmetično aktivne spojine izbora za zmanjševanje znakov staranja kože z znanstveno potrjeno učinkovitostjo.
- Sodobni pristop »pro-age« se odmika od boja proti staranju (»anti-age«) in poudarja pomen regeneracije signalnih poti, zmanjšanje kroničnega vnetja in epigenetsko modulacijo.

tudi onesnaževala v okolju, cigaretni dim, neustrezna prehrana in slabe življenjske navade. V zadnjem času je vse več dokazov, da za kožo ni škodljiva le UV svetloba, ampak tudi vidna in celo infrardeča svetloba (5), ki naj bi sprožali

nastanek reaktivnih kisikovih spojin (ROS). V spektru vidne svetlobe je za fotostarjanja pomembna predvsem visoko energijska vidna svetloba (ang. *high-energy visible light*, HEV ali HEVIS) valovnih dolžin med 400 in 500 nm. Odkrite so bile ključne signalne poti, povezane s poškodbami fibroblastov, ki jih povzroča HEV (6, 7). To spoznanje je pomembno predvsem z vidika zaščite kože pred soncem; klasični kozmetični izdelki, ki vsebujejo UV filtre, namreč kože pred HEV ne ščitijo, uspešno obrambo pa predstavljajo antioksidanti.

Spremembe, ki jih povzroči staranje, se odražajo v vseh plasteh kože, pri čemer pa vidni znaki biološkega in fotostarjanja niso vedno enaki. Staranje se začne že veliko prej, preden spremembe postanejo klinično opazne, saj se procesi začnejo najprej na biokemijski in celični ravni. Ko te spremembe postanejo dovolj obsežne, se to odraža v njeni strukturi in šele nato se pojavijo klinično vidne spremembe na koži. Tako npr. sinteza kolagena v fibroblastih začne upadati že po 25. letu s hitrostjo 1 % na leto, vrhnjica se stanjša za 50 % med 50. in 80. letom, aktivnost melanocitov pa upade za 8 do 20 % vsakih 10 let (8). Pri ženskah upad spolnih hormonov v menopavzi močno pospeši navedene spremembe kože.



Slika 2: Spremembe v strukturi kože, povzročene z biološkim staranjem (zgoraj desno) in fotostaranjem (spodaj desno). Pripravljeno z orodjem BioRender: <https://BioRender.com/l6j55yo>

Figure 2: Changes in skin structure caused by intrinsic ageing (top right) and photoageing (bottom right). Created in BioRender: <https://BioRender.com/l6j55yo>

Intrinzično staranje vpliva na vse plasti kože. Povrhnjica s časom atrofira. Število celic se zmanjša, senescentni keratinociti proizvajajo manj keratina in vseh snovi, ki tvorijo t. i. naravni vlažilni dejavnik. Epidermalno-dermalni stiki, ki so pri mladi koži nagubani, se izravnavajo, zaradi česar se zmanjša oskrba povrhnjice iz kapilarne mreže v spodaj ležeči usnjici. Še izrazitejše so spremembe v usnjici. Zaradi senescence fibroblastov se zmanjša sinteza kolagena, elastina in hialuronske kisline, kar vpliva na debelino, trdnost in elastičnost kože ter povzroča nastanek gub. Zmanjšata se tako število lojnic kot njihovo izločanje, kar vpliva na debelino lipidnega plašča na površini, ki kožo ščiti pred izgubo vlage. Zaradi zmanjšanja števila živčnih končičev upade senzorična funkcija. Zmanjšanje gostote žilja in slabša prekrvavitev omejujeta sposobnost kože za učinkovit vnetni in imunski odziv, kar povečuje njeno občutljivost za okužbe in vnetja (9–11). Zaradi vseh teh procesov je starejša koža suha, tanka, rumenkasta, ohlapna, nagubana in občutljiva na zunanja dražila. Za fotostarano kožo so dodatno značilne hiperplazija rožene plasti, ki predstavlja mehansko zaščito pred UV svetlobo, hiperpigmentacije zaradi fotopoškodb melanocitov in teleangiektazije (12, 13). Spremembe videza kože med staranjem prikazuje slika 1, shematske spremembe v strukturi posameznih plasti kože pa slika 2.

3 KAJ RESNIČNO DELUJE?

Kozmetični izdelki lahko pomembno prispevajo k upočasnitvi vidnih znakov staranja kože, saj vplivajo na njeno strukturo, funkcijo in zaščitno vlogo. Številne sestavine, med njimi retinoidi, antioksidanti in signalni peptidi, dokazano učinkujejo, saj vplivajo na celično obnovo, sintezo kolagena in/ali zmanjšujejo oksidativni stres (14). Z dosledno in pravilno uporabo lahko takšni kozmetični izdelki podpirajo fiziološke regenerativne procese, vendar pa naravnega biološkega staranja kože ne morejo preprečiti ali zaustaviti.

3.1 RETINOIDI

Retinoidi, skupno ime za naravne oblike vitamina A, njegove derivate in prekursorje ter provitamine, so še vedno prva izbira za nego starejše kože. V telesu se le majhen delež vitamina A pretvori v biološko aktivno obliko, to je trans retinojska kislina, z drugim imenom tretinoin, ki z vezavo na

receptorje vpliva na celično diferenciacijo (15). V kozmetičnih izdelkih je zaradi možnega draženja ta oblika prepovedana (16), dovoljena pa je uporaba derivatov, med katerimi so najpogostejši retinol, retinal in retinilestri. V losjonih za telo je največja dovoljena vsebnost retinoidov 0,05 %, v kremah za obraz in roke pa 0,3 %, oboje preračunano na ekvivalent retinola (17).

Pomlajevalni učinek retinoidov temelji na proliferaciji keratinocitov, spodbujanju sinteze kolagena, izboljšanju epidermalne bariere, zmanjšanju transepidermalne izgube vode in zaviranju encimov metaloproteaz, med katere sodijo tudi kolagenaze (18). Retinojska kislina se veže na dve skupini jedrnih receptorjev: na receptorje za retinojsko kislino (RAR- α , - β , - γ) in retinoidne receptorje (RXR- α , - β , - γ). Nastali kompleksi se nato vežejo na specifična zaporedja DNA, imenovana odzivni elementi za retinojsko kislino, in aktivirajo transkripcijo tarčnega gena. Ker je torej učinek pogojen z vezavo retinojske kisline na receptorje, se morajo ostali derivati v koži najprej encimsko pretvoriti v retinojsko kislino, kar pojasnjuje njihovo manjšo učinkovitost, hkrati pa boljše prenašanje na koži zaradi manjšega potenciala draženja. Ker klinične študije za kozmetične izdelke niso obvezne, je učinkovitost derivatov težko ovrednotiti. Največ podatkov je na voljo za retinol, ki naj bi bil približno 20-krat manj učinkovit od tretinoina (19), so pa v večini študij učinke retinola proti staranju kože potrdili. Omejitev objavljenih kliničnih študij pa je predvsem ta, da niso bile dvojno slepe in nadzorovane s placebom (20).

3.2 HIALURONSKA KISLINA

Hialuronska kislina (HA), tudi hialuronan, spada med naravne anionske glikozaminoglikane. Je polisaharid z visoko molekulsko maso, sestavljen iz D-glukuronske kisline in N-acetil glukozamina. Kar 50 % celotne količine HA v telesu se nahaja v koži, prisotna pa je tudi v hrustancu, živčnem tkivu, sinovialni tekočini in v očeh. Sodeluje v številnih fizioloških procesih, kot so celjenje ran, regeneracija tkiv, vnetni odgovori, imunomodulacija, embrionalni razvoj in progresija tumorjev (21). Izkazuje odlične vlažilne učinke, saj se zaradi vezave vode njena masa tudi do 1000-krat poveča, zaradi česar ima koža napet, gladek videz (22). Fiziološka vloga HA v koži pa ni zgolj pasivna, to je, da zaradi izjemne sposobnosti vezave vode deluje kot ogródje za kolagenska in elastinska vlakna, ampak regulira tudi aktivnost akvaporina 3, stimulira endotelijske celice, sintezo kolagena in celično signalizacijo (23). Ta biopolimer se veliko raziskuje za uporabo v biomedicini za zdravljenje raka, celjenje ran, nadzor vnetja, protibakterijsko in antiok-

sidativno delovanje (24). V estetski medicini se pogosto uporablja kot dermalno polnilo (25).

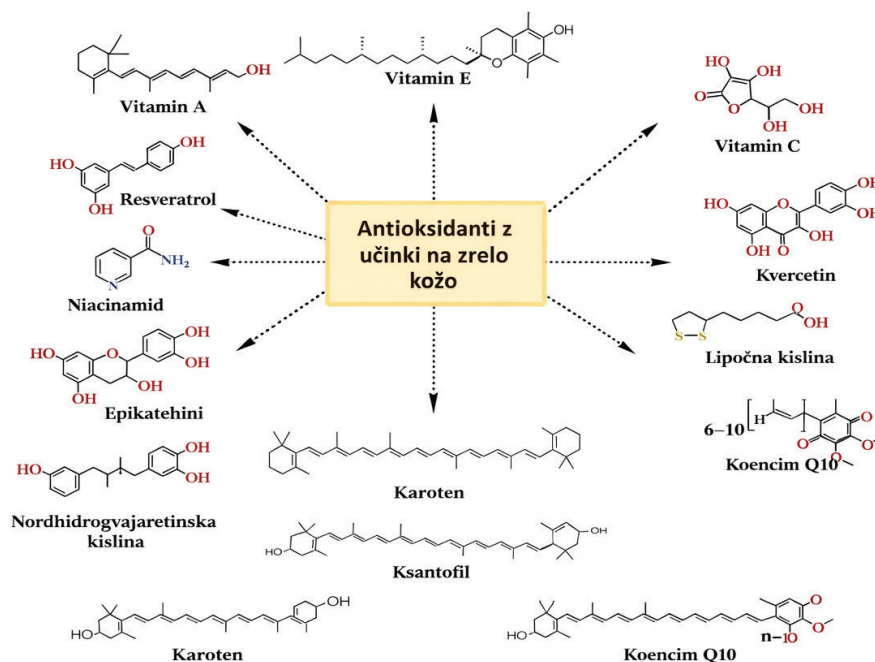
V kozmetičnih izdelkih proti staranju se HA čedalje bolj uveljavlja kot ena ključnih sestavin zaradi svoje biokompatibilnosti, hidrofilnosti in številnih pozitivnih učinkov. Na njeno učinkovitost odločilno vpliva molekulska masa. HA z visoko molekulsko maso (več kot 1000 kDa) ne prodira v kožo, zato omogoča zgolj površinsko hidratacijo kože, medtem ko lahko HA z nizko molekulsko maso (manj kot 250 kDa) prodre do usnjice, kjer stimulira sintezo kolagena v fibroblastih in regeneracijo tkiva. Učinki so posledica vezave na receptorje za HA, in sicer na transmembranske receptorje CD44 in znotrajcelične receptorje RHAMM. Z vezavo na Tollu podobne receptorje 2 in 4 HA dodatno sodeluje pri regulaciji imunskega odziva. Z receptorji posredovan učinek poveča elastičnost kože, pospeši celjenje ran in blaži posledice oksidativnega stresa. V kombinaciji z vitamini, peptidi in retinoidi deluje HA sinergistično (27).

3.3 ANTIOKSIDANTI

Radikalna teorija poudarja, da so ROS in intenzivni nastanek radikalov pomembno vključeni v proces staranja kože,

nastanek kožnih nepravilnosti in kožnih bolezni (28). Posledično je utemeljena uporaba antioksidantov kot kozmetično aktivnih sestavin, ki se vključijo v oksidacijske procese in s tem zaščitijo biološko pomembne molekule v koži. V kozmetične izdelke lahko dodajamo bodisi antioksidante, ki so v koži fiziološko prisotni bodisi spojine rastlinskega izvora. V prvo skupino sodijo vitamini E in C, koencim Q in lipoična kislina, ki delujejo sinergistično, saj regenerirajo drug drugega, zato je njihovo sočasno vgrajevanje v kozmetične izdelke zelo smiselno (29, 30). Vitamin C je skoraj idealna kozmetično aktivna sestavina za nego (foto)starane kože, saj poleg antioksidativnega delovanja stimulira sintezo kolagena, zavira tirozinazo, kar posvetli pigmentne madeže na koži, in deluje protivnetno (31). Njegova pomanjkljivost je nestabilnost v vodi, kar rešujemo z uporabo derivatov (estri z maščobnimi kislinami in soli fosfatnih estrov) in/ali vgradnjo v sodobne dostavne sisteme (32).

Zelo pomembna skupina antioksidantov izvira iz rastlin, ker so morale med evolucijo razviti obrambo pred UV svetlobo v okolju, kjer rastejo. Tako so nastale številne kemijsko različne spojine (polifenoli, katehini, flavonoidi), ki jih uporabljamo kot antioksidante v prehrani ali v kozmetičnih izdelkih. Mednje sodijo resveratrol, katehini iz zelenega čaja, silimarin, piknogenol, abigenol, astaksantin, lutein, likopen,



Slika 3: Kemijske strukture pogostih antioksidantov v kozmetičnih izdelkih.

Figure 3: Chemical structures of frequently used antioxidants in anti-ageing cosmetic products.

rutin, kvercetin, hesperidin, gliciretinska kislina, kurkumin in drugi. Raziskave potrjujejo učinkovitost antioksidantov v kozmetičnih izdelkih za nego starejše kože, z razvojem in uporabo naprednih dostavnih sistemov v kozmetičnih izdelkih pa bo njihovo učinkovitost in stabilnost mogoče še izboljšati (33). Nekaj pogosto uporabljenih antioksidantov v kozmetiki je prikazanih na sliki 3.

3.4 PEPTIDI

Peptidi so ena najpomembnejših bioaktivnih sestavin kozmetičnih izdelkov, ki je v zadnjem času predmet številnih raziskav (34). V izdelkih za nego zrele kože so priljubljeni zaradi svoje široke funkcionalnosti, in sicer izkazujejo protimikrobno in protivnetno delovanje, hkrati pa lahko delujejo antioksidativno in vlažilno. Stimulirajo sintezo kolagena in pospešujejo celično proliferacijo. Glede na funkcijo jih delimo na signalne, prenašalne in zaviralne peptide. Signalni peptidi spodbujajo aktivnost fibroblastov in tako stimulirajo sintezo kolagena, elastina in glikoproteinov, kot so fibronektin, proteoglikani in glukozaminoglikani. Prenašalni peptidi stimulirajo transport oligoelementov, npr. mangana in bakra, v celice. Inhibitorni peptidi pa zavirajo delovanje encimov, kot so kolagenaze, elastaze in tirozinaze. Tirozinaza je ključni encim v sintezi melanina, ki katalizira pret-

vorbo tirozina v L-3,4-dihidroksifenilalanina (L-DOPA) in nato naprej v dopakinon. Z zaviranjem tega encima se zmanjšuje nastanek melanina in posledično hiperpigmentacija, ki je v obliki pigmentnih madežev eden od najbolj značilnih znakov fotostaranja kože. Druga vrsta zaviralnih peptidov posnema delovanje botoksa, ker deluje na živčne prenašalce, s čimer se zgladijo gube (35, 36). Pregled nekaterih najpogostejših peptidov v kozmetiki je podan v preglednici 1.

4 NOV PRISTOP: OD »ANTI-AGE« K »PRO-AGE«

V zadnjem času se filozofija izdelkov za nego starejše kože spreminja – prehaja od pristopa *ANTI* k pristopu *PRO*. Predpona *anti* (gr. ávri) pomeni proti. V kontekstu izdelkov za nego starejše kože to pomeni boj proti staranju, proti nečemu torej, kar je neizbežno. Nov pristop pa temelji na podpori biološke vitalnosti kože, ne da bi jo silili v umetno mladost. Usmerjen je v optimizacijo celičnih funkcij in pomoč koži, da čim dlje ohranja svoje naravne funkcije. Temelji na pristopu vzpostavljanja homeostaze kože, ravnotežja med vnetimi

Preglednica 1: Pregled nekaterih komercialno dostopnih kozmetično aktivnih peptidov in njihovih mehanizmov delovanja (povzeto po 37).
Table 1: Overview of some commercially available cosmetically active peptides and their mechanism of action (adopted from 37).

Peptid	Mehanizem delovanja
Tripeptid-2	stimulacija zunajceličnega ogrodja preko zaviranja metaloproteaz
Tripeptid-1	stimulacija proizvodnje kolagena in aminoglikanov
Nonapeptid-1	zaviranje tirozinaze
Palmitoil heksapeptid-6	stimulacija obnove kožne strukture
Oligopeptid-10	zaščita strukturne integritete kože
Tripeptid-10 citrulin	stimulacija tvorbe kolagena in zunajceličnega ogrodja
Acetil tetrapeptid-5	zmanjšanje edema kože z zaviranjem encima angiotenzin konvertaze
Heksapeptid-10	stimulacija proliferacije celic
Palmitoil tripeptid-5	stimulacija sinteze kolagena
Oligopeptid-20	zaviranje metaloproteaz
Bakrov tripeptid (GHK-baker)	stimulacija celjenja ran, stimulacija fibroblastov, protivnetno delovanje
Palmitoil oligopeptid	stimulacija sinteze kolagena in hialuronske kisline
Palmitoil tetrapeptid-7	zaviranje delovanja interleukina-6, stimulacija sinteze kolagena in elastina
Palmitoil pentapeptid-.3	stimulacija sinteze kolagena

in oksidativnimi procesi, regeneracijo in zaščito. Glavni cilj tako ni več samo mladosten videz, temveč biološka vitalnost kože in ohranjanje funkcionalnega ravnotežja (38). Bistvo tega pristopa je regeneracija signalnih poti z aktivacijo komunikacije med celicami preko peptidov in rastnih dejavnikov, zmanjševanje kroničnega vnetja in epigenetska aktivacija, ki vključuje izražanja genov, ki nadzorujejo sintezo kolagena, elastina in antioksidativnih encimov (39).

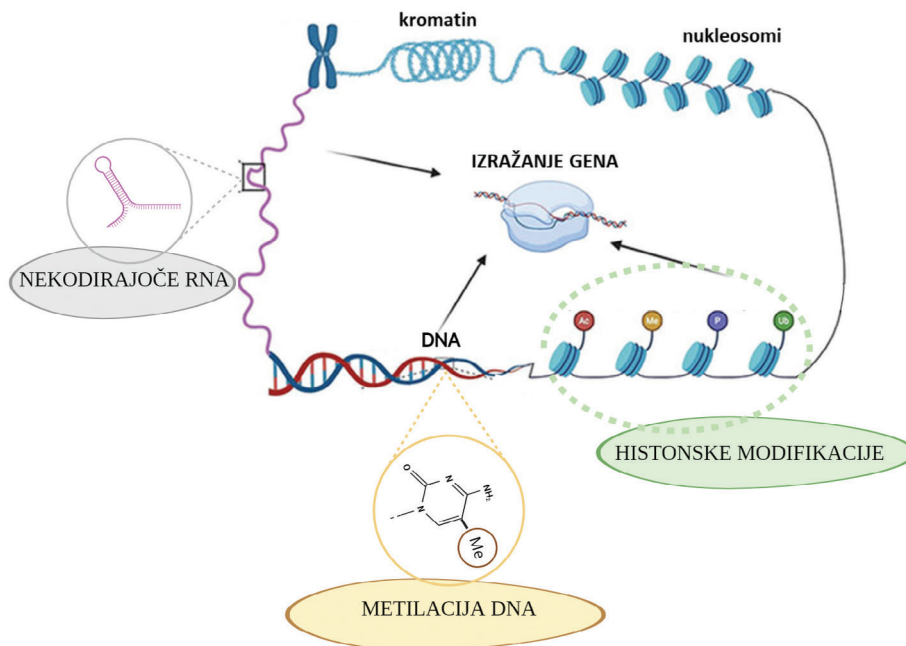
4.1 REGENERACIJA SIGNALNIH POTI

Regeneracija signalnih poti predstavlja sodoben in znanstveno utemeljen pristop, ki se osredotoča na obnovo porušjenih mehanizmov celične komunikacije, značilnih za starajočo se kožo. S staranjem se učinkovitost ključnih signalnih poti zmanjšuje, kar vodi v upočasnjeno celično proliferacijo, zmanjšano sintezo kolagena, slabšo regeneracijo in porušeno homeostazo kožnega tkiva. Ciljno moduliranje teh poti z bioaktivnimi molekulami, peptidi, rastlinskimi izvlečki in s podporo naprednih dostavnih sistemov omogoča ponovno aktivacijo regenerativnih procesov, izboljšanje funkcije fibroblastov ter podporo obnovi zunajceličnega ogrodja. Takšen pristop presega klasično simptomatsko delovanje izdelkov

»anti-age« in se usmerja v vzročne mehanizme staranja na celični in molekularni ravni (40).

4.2 KRONIČNO VNETHJE – TIHI POSPEŠEVALEC STARANJA

Pomen kroničnega vnetja pri staranju odraža termin »*inflammaging*«, ki je nastal z združitvijo dveh angleških besed »*inflammation*« (vnetje) in »*aging*« (staranje). Izraz pomeni kronično vnetno stanje kože, ki ni posledica okužbe, temveč nakopičenih poškodb, neučinkovitosti imunskega sistema, nagnjenosti starajočih se celic k sproščanju pro-vnetnih citokinov, kot sta interleukin 6 (IL-6) in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α) ter kopičenja ROS, kar poškoduje kolagenska vlakna, zmanjša regeneracijo celic in oslabi zaščitno bariero kože. Poudarek pristopa je na uravnavanju vnetnih poti (i), kar pomeni podporo mikrobiomu, ki modulira imunske signale in zmanjšuje stres; epigenetski regulaciji (ii), s katero se utišajo geni, povezani z vnetjem in aktivirajo tisti, ki spodbujajo obnovo; in dostavi protivnetnih kozmetično aktivnih sestavin (iii), kot so niacinamid, kurkumin, omega-3-maščobne kisline, probiotiki, vitamina C in E ter druge (41).



Slika 4: Glavni epigenetski regulatorni mehanizmi, ki upočasnijo staranje kože. Pripravljeno z orodjem BioRender:

<https://BioRender.com/lrl15aw>

Figure 4: The main mechanisms of epigenetic regulation of skin ageing Created in BioRender: <https://BioRender.com/lrl15aw>



4.3 EPIGENETSKA AKTIVACIJA

Epigenetska aktivacija temelji na spremembah v izražanju genov, vendar ne spreminjamo zaporedja DNA, temveč s kozmetično aktivnimi sestavinami vplivamo na to, kateri geni se izražajo ali so utišani. Cilj je spodbuditi izražanje genov, povezanih z obnovo kože, sintezo kolagena, zaščito pred oksidativnim stresom in celično regeneracijo, ali zmanjšati izražanje genov, povezanih z vnetji, oksidativnim stresom ali razgradnjo kolagena (42).

Glavni epigenetski mehanizmi vključujejo (slika 4): metilacijo DNA (pripenjanje metilnih skupin na citozin v DNA, kar zmanjšuje možno prepisovanje in izražanja genov), modifikacijo histonov (spremembe v strukturi histonov, okoli katerih je ovita DNA, kar vpliva na dostopnost genov za transkripcijske dejavnike) in izražanje nekodirajočih RNA (ki modulirajo sintezo proteinov). Kot epigenetski aktivatorji, prisotni v kozmetičnih izdelkih, delujejo niacinamid, resveratrol, karnozin in luteolin (43).

5 SKLEP

Staranje kože je kompleksen proces, na katerega vplivajo tako notranji kot zunanji dejavniki. Pregled delovanja kozmetično aktivnih sestavin v kozmetičnih izdelkih za nego starejše kože, ki temeljijo na znanstvenih dokazih, kaže, da imajo nekatere uveljavljene sestavine še vedno ključno vlogo pri ohranjanju zdravja kože. Hkrati pa sodobni pristopi vse bolj presegajo zgolj prekrivanje vidnih znakov staranja kože in se usmerjajo v podporo naravnim regeneracijskim mehanizmom. V prihodnosti lahko pričakujemo še večji poudarek na individualiziranih, celostnih in trajnostnih strategijah, ki združujejo znanost, preventivo in pristop »pro-age«, s ciljem dolgoročno ohraniti funkcionalno in zdravo kožo, na kateri se bodo tudi vidni znaki staranja pokazali bistveno kasneje.

6 ZAHVALA

Zahvaljujem se doc. dr. Maji Bjelošević Žiberna za pomoč pri risanju slik.

7 LITERATURA

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>; dostopano 15.1.2026
2. <https://www.who.int/about/governance/constitution>; dostopano 22.01.2026
3. Chang S, Duan E. Fighting against skin ageing: the way from bench to bed side. *Cell Transplant*. 2018; 27(5):729-38.
4. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin Ageing. *Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches*. *Curr Aging Sci*. 2020; 13(1): 22-30.
5. Huang A., Chien, AL. Photoaging: a Review of Current Literature. *Curr Derm Rep*. 2020; 9: 22–29).
6. Pourang A et al. Effects of visible light on mechanisms of skin photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022; 38(3): 191-196.
7. Ge Ge et al. Induced skin aging by blue-light irradiation in human skin fibroblasts via TGF- β , JNK and EGFR pathways. *J Dermatol Sci*. 2023; 111(2):52-29
8. Bouchelkia I, Sadacharan C. Comprehensive Quantification of Collagen, Elastin, and Glycosaminoglycans in the Human Facial Dermis: Insights From a Pilot Study. *Cureus*. 2025; 17(3).
9. Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *Int J Mol Sci*. 2021; 22, 12489.
10. Wahhab R, Sanders M, Kokikian N, Ni C, Vandiver AR. Clinical consequences of age-related skin barrier dysfunction-Part I: Structural, molecular, and physiologic changes with cutaneous aging. *J Am Acad Dermatol*. 2025; 93(4): 905-914.
11. Naharro-Rodriguez H, Bacci S, Hernandez-Bule ML, Perez-Gonzalez A, Fernandez-Guarino M. Decoding Skin Aging: A Review of Mechanisms, Markers, and Modern Therapies. *Cosmetics*. 2025; 12: 144
12. Kaltchenko MV, Chien, AL. Photoaging: Current Concepts on Molecular Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2025; 26: 321–344).
13. Toutfair M, Bauwens E, Debacq-Chainiaux F. The impact of cellular senescence in skin ageing: A notion of mosaic and therapeutic strategies. *Biocem:Pharmacol*. 142;2017:1-12.
14. Crespi O et al: Cosmeceuticals for anti-aging: Mechanism, Clinical Evidence and Regulatory Insights- A comprehensive review. *Cosmetics*. 2025;12,209.
15. Turk N. Vitamin A. V: Minerali, vitamini in druge izbrane snovi. Peterlin Mašič L, Obreza A. Vovk T (UR). Slovensko farmacevtsko društvo 2020:263-174.
16. Uredba o kozmetičnih izdelkih. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast) (Text with EEA relevance)<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>
17. SCCS Opinion on vitamin A (retinol retinylacetat, retinilpalmitate, December 2016
18. Zasada M, Budzisz E. Retinoids active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019; 36(4): 292-7.
19. Swaraj R, Ranher R, Girbane Y. A Review on Retinoids as Anti-Aging and Dermatologically Active Cosmetic Ingredients. *JAAFR*, 2026; 4(1): 227-239.
20. Milosheska D, Roškar R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for

- Conventional and Nanoformulations. *Adv Ther.* 2022; 39(12): 5351-5375.
21. Bukhari NA et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biolog Macromol.* 2018; 120:1682-1695
 22. Kravos K, Gašperlin M. Hialuronska kislina - naravna učinkovina za vlaženje in zaviranje znakov staranja kože. *Farm Vestn* 2015; 66 (4): 318-325.
 23. Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: a review on its biology, aspects of drug delivery, route of administration and a special emphasis on its improved marketed products and recent clinical studies. *Int J Bio Macromol.* 2020; 151: 1012-1029.
 24. Wang L, Zhou F, Xie W. Advances in hyaluronic acid-based biomaterials: applications in cancer therapy, wound healing, and disease management. *J Mater Sci: Mater Med* 2025; 36:91.
 25. Safia A, Abd Elhadi U, Merchavy S, Batheesh R, Bathish N. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina* 2025, 61(10), 1823.
 26. Bravo B, Correia P, Gonçalves Junior JE, Sant'Anna B, Kerob D. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. *Dermatol Ther.* 2022; 35(12):15903
 27. Gosiya, Giri N, Rouman A, et al. Hyaluronic acid in modern Cosmeceuticals: a review of skin health and anti-aging innovations. *J Dermat Cosmetol.* 2025; 9(3):60-69.
 28. Tu Y, Quan T. Oxidative Stress and Human Skin Connective Tissue aging. *Cosmetics* 2016, 3, 28.
 29. Rozman B, Gašperlin M. Stability of vitamins C and E in topical microemulsions for combined antioxidant therapy. *Drug delivery.* 2007; 14 (4): 235-245.
 30. Hama amin Hussien H et al. Role of antioxidants in skin aging and the molecular mechanism of ROS: A comprehensive review. *Aspects of Molecular Medicine* 2025; 5.
 31. Jaros-Sajda A, Budzisz E, Erkiert-Polgaj A. Ascorbic Acid Treatments as Effective and Safe Anti-Aging Therapies for Sensitive Skin. *Antioxidants.* 2024; 13(2):174.
 32. Gašperlin M, Gosenca Matjaž M. Main approaches for delivering antioxidant vitamins through the skin to prevent skin ageing. *Exp Opin Drug delivery.* 2011; 8 (7): 905-919.
 33. Budzianowska A, Banaś K, Budzianowski J, Kikowska M. Antioxidants to Defend Healthy and Youthful Skin-Current Trends and Future Directions in Cosmetology. *Appl. Sci.* 2025, 15, 2571.
 34. Pinteá A, Manea A, Pinteá C, Vlad RA, Bîrsan M, Antonoaea P, Rédei EM, Ciurba A.. Peptides: Emerging Candidates for the Prevention and Treatment of Skin Senescence: A Review. *Biomolecules* 2025; 15, 88.
 35. Lupo MP, Cole AL. Cosmeceutical peptides. *Dermatol. Ther.* 2007;20(5):343–349. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00148.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 36. Griffiths TW, Watson REB, Lanton AK). Skin ageing and topical rejuvenation strategies, *Br J Dermat.* 2023: 189:17-23
 37. Bjelošević Žiberna M, Gašperlin M, Gosenca Matjaž M. Peptidi v kozmetiki - smotrnost njihove uporabe. *Farm Vestn.* 2019; 70 (5):361-369.
 38. Fabbri S, Fabbri M. Pro-Aging: A New Approach to Beauty and Aesthetic Medicine. *J Cosmet Dermatol.* 2025: 24(6):e70277.
 39. Tauser RG et al. A State-of-the-Art Overview on (Epi)Genomics and Personalized Skin Rejuvenating Strategies. *Pharmaceutics.* 2025 Dec 9;17(12):1585.
 40. Ren Q, Qu L, Yuan Y, Wang F. Natural Modulators of Key Signaling Pathways in Skin Inflammageing. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2024;8;17:2967-2988.
 41. Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson RE, Inflammaging and the Skin. *J Invest Dermatol.* 2021; 141(4) Supplement,2021,
 42. Pozzo LD et al. Role of epigenetics in the regulation of skin aging and geroprotective intervention: A new sight. *Biomed Pharmacother.* 2024; May;174.
 43. Izadi M, Sadri N, Abdi A, Serajian S, Jalalei D, Tahmasebi S. Epigenetic biomarkers in aging and longevity: Current and future application. *Life Sci.* 2024 Aug 15;351.

