

АНТИЕИДЖ КОМПОНЕНТИ В СЪСТАВА НА КОЗМЕТИЧНИТЕ ПРОДУКТИ ПРОТИВ БРЪЧКИ. АНТИОКСИДАНТИ ОТ ПРИРОДЕН И СИНТЕТИЧЕН ПРОИЗХОД В РОЛЯТА НА АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА

Ивелин Илиев, Светлана Георгиева

*Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна*

ANTI-AGING COMPONENTS IN THE COMPOSITION OF ANTI-WRINKLE COSMETIC PRODUCTS. ANTIOXIDANTS OF NATURAL AND SYNTHETIC ORIGIN AS ACTIVE SUBSTANCES

Ivelin Iliev, Svetlana Georgieva

*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Стареенето на кожата е сложен процес, влияещ се от вътрешни и външни фактори. Вътрешното стареене, или хронологичното стареене, е генетично обусловено и не зависи от околната среда, докато външното стареене, известно като фотостареене, е резултат от фактори като UV радиация, замърсяване и начин на живот. Процесите на стареене водят до промени в структурата и функционалността на кожата, включително загуба на колаген, еластичност и хидратация, появата на бръчки и пигментация.

Свободните радикали играят основна роля в стареенето, разрушават колагена и активират метало-протеинази, което води до допълнителни увреждания. Въпреки че козметичните и козметичните продукти предлагат различни решения за противодействие на стареенето, ефективността им не е винаги доказана.

Активни съставки като антиоксиданти (витамины C и E) и ретиноиди (производни на витамин A) са сред най-ефективните в борбата с признаците на стареене. Те действат чрез неутрализиране на свободните радикали и подобряване на текстурата и еластичността на кожата. Въпреки ползите ретиноидите могат да причинят странични ефекти като сухота и фоточувствителност.

Настоящата статия обобщава актуални проучвания и клинични данни относно механизма на стареене на кожата, ефектите на раз-

ABSTRACT

Skin aging is a complex process influenced by internal and external factors. Intrinsic aging, or chronological aging, is genetically determined and independent of environmental factors, while extrinsic aging, also known as photoaging, results from factors such as UV radiation, pollution, and lifestyle choices. Aging processes cause changes in the structure and functionality of the skin, including loss of collagen, elasticity, and hydration, as well as the appearance of wrinkles and pigmentation.

Free radicals play a significant role in aging by destroying collagen and activating metalloproteinases, which lead to further skin damage. Although cosmetics and cosmeceuticals offer various anti-aging solutions, their effectiveness is not always well-established.

Active ingredients such as antioxidants (e.g., vitamins C and E) and retinoids (derivatives of vitamin A) are among the most effective in combating the signs of aging. They work by neutralizing free radicals and improving skin texture and elasticity. However, retinoids can cause side effects, such as dryness and photosensitivity.

This article summarizes current research and clinical data on the mechanisms of skin aging, the effects of various active ingredients, and their roles in the cosmetic industry. It provides a basis for future research and the development of new products aimed at supporting skin health and youthfulness.

Keywords: anti-aging, skin aging, wrinkles, antioxidants, retinoids

лични съставки и тяхната роля в козметичната индустрия, предоставяйки основа за бъдещи изследвания и разработки на нови продукти за поддържане на здравето и младостта на кожата.

Ключови думи: *антиейдж, стареене на кожата, бръчки, антиоксиданти, ретиноиди*

ВЪВЕДЕНИЕ

Стареенето на кожата е неизбежен биологичен процес, който се дължи на комплекс от вътрешни и външни фактори. Този процес води до прогресивни промени във функционалността и структурата на кожата като поява на бръчки, загуба на еластичност и хидратация, както и пигментни промени. Вътрешното, или хронологично стареене е резултат от генетични и физиологични механизми, докато външното стареене е пряко свързано с фактори като излагане на ултравиолетова (UV) радиация, замърсяване, стрес и нездравословен начин на живот (1).

Вътрешно стареене

Вътрешното стареене на кожата, наричано още хронично или биологично, е естествен процес, който не зависи от външни фактори като слънчево излагане. С напредване на възрастта кожата става по-суха и бледа, с фини бръчки (2,3). Вътрешното стареене води до загуба на колаген, изтъняване на епидермиса и дермата, както и намаляване на броя на фибробластите, меланоцитите и Лангерхансовите клетки. Теломерите се скъсяват с всяко клетъчно делене, а оксидативният стрес ускорява увреждането на клетките (4,5). Гликацията на кожните протеини допълнително влошава този процес (6).

Синергията между вътрешно стареене и фотостареене отслабва бариерната функция на кожата, увеличавайки риска от сухота, инфекции и новообразувания. Факторите, влияещи на вътрешното стареене, включват пол, етническа принадлежност и хормонални промени (1,7).

При мъжете кожата е по-дебела и старее по-бавно, докато при жените стареенето рязко се ускорява след менопаузата поради намалени нива на естроген (6).

Етническата принадлежност също играе роля. По-високите нива на меланин при чернокожите осигуряват по-добра защита срещу фотостареене, докато азиатската кожа старее по-бавно в сравнение с кавказката. Различните анатомични области също стареят с различна скорост, като

по-тънката кожа на клепачите старее по-бързо от по-дебелата кожа на стъпалата (6).

Външно стареене

Външното стареене е резултат от фактори като продължително излагане на UV радиация, най-вече слънчева светлина, процес известен като фотостареене. То засяга откритите части на тялото - лице, шия, ръце, и се характеризира с груби бръчки, неравна текстура и загуба на еластичност. Над 80% от стареенето на лицето се дължи на хронично UV излагане (8). UVA и UVB лъчите увреждат съответно дермата и епидермиса, причинявайки бръчки, пигментации и загуба на тонус (9). Признаци на външно стареене могат да се появят още на 15 години при хора със светла кожа (6,10,11).

UV радиацията активира метало-протеинази, които разрушават колагена, а хроничното излагане води до натрупване на аномални еластични влакна и окислително увреждане на кожата (12). Тютюнопушенето също ускорява външното стареене, намалявайки колагена и еластина, и води до по-бързо образуване на бръчки и загуба на тонус (6,13,14,15).

Типове кожа

Нивото на еумеланин в кожата осигурява защита срещу фотостареене. Кожата се класифицира по скалата на Фицпатрик (I-VI) - от „винаги изгаря, никога не хваща тен“ до „винаги хваща тен и никога не изгаря“ (16). При кожа тип VI (например чернокожи) се наблюдават минимални разлики между експозирани и неекспозирани участъци, като по-високите нива на еумеланин осигуряват до 500 пъти по-висока защита (17,18). При тип I и II (светла кожа) се наблюдават атрофични промени, докато при типове III и IV (по-тъмна кожа) се развиват дълбоки бръчки и груба текстура (10). Бръчките при азиатците се появяват по-късно и с по-малка тежест в сравнение с кавказците (1).

Механизъм на стареене

Свободните радикали (ROS) са основен фактор за стареенето, причинявайки разграждане на колагена и натрупване на еластин. ROS раз-

рушават колагена и активират металопротеиназите, допълнително увреждайки матрикса. Хормоналните промени след менопаузата влошават кожата, като частично това може да се коригира чрез хормонозаместителна терапия (19,20).

Митохондриалната ДНК в кожата изложена на слънце се уврежда повече от тази в защитената кожа, което води до натрупване на ROS и нарушена енергийна продукция. UV лъчите ускорят скъсяването на теломерите и активират туморния супресор p53, което води до стареене или апоптоза на клетките (19,20).

Козметични или козметични продукти

Въпросът за разграничаването между козметични и козметични продукти е ключов за разбирането на тяхната роля и регулация в грижата за кожата. Козметичните продукти подобряват външния вид, но не подлежат на строги регулации за ефикасност както фармацевтичните препарати. Въпреки че козметичните претендират за терапевтични ползи, нито Европейската комисия, нито Агенцията за контрол на храните и лекарствата на САЩ (FDA) признават такава категория, класифицирайки ги като козметични продукти. Много от тях не преминават през висококачествени клинични изследвания, което поставя под съмнение реалната им ефективност. Вместо да премахнат признаците на фотостареене, те обикновено предлагат само временно подобрение (6).

Състав на козметичните продукти

В борбата с признаците на стареене на кожата разнообразието от активни съставки в козметичните продукти предлага многобройни решения, но две от най-употребявани и ефективни са антиоксидантите и ретиноидите (6). Антиоксидантите, като витамини С и Е, участват в неутрализирането на свободните радикали и защитата от оксидативен стрес, докато ретиноидите, произхождащи от витамин А, са научно доказани в подобряването на текстурата на кожата и намаляването на фините бръчки. Освен тях съществуват и множество други активни съставки като хидрокси киселини, пептиди и UV филтри, които допринасят за общото здраве и младост на кожата (21,22,23).

1. Антиоксиданти

Антиоксидантите са молекули, които неутрализират свободните радикали, предотвратявайки клетъчно увреждане. Свободните радикали, известни като реактивни кислородни видове (ROS), са силно реактивни молекули с нечифтен електрон, които се образуват при взаимодействие на кислорода с други молекули. Тези

радикали могат да увредят важни клетъчни компоненти като ДНК и клетъчните мембрани, което води до нарушена функция на клетките или клетъчна смърт. Около 1% от ROS всекидневно не се неутрализират от ендогенните антиоксиданти, което води до оксидативни увреждания, свързани със стареенето (6,21,24).

Свободните радикали участват в двата типа стареене на кожата: вътрешно (хронологично) и външно (екзогенно) (6,21,24).

Антиоксидантите участват в защитата на кожата, като неутрализират свободните радикали и удължават живота на клетките. Кожата разчита както на ензимни, така и на неензимни антиоксиданти за защита от свободни радикали. Сред ензимните антиоксиданти са глутатион пероксидаза, супероксид дисмутаза и каталаза, а сред неензимните - витамин С, глутатион, витамин Е, коензим Q10 и α -липоева киселина. UV светлината и стареенето понижават нивата на тези антиоксиданти, което прави кожата по-уязвима на увреждания и ускорява процеса на стареене (21,24).

Добавянето на антиоксиданти в козметичните продукти предоставя допълнителна защита от слънчево увреждане, забавя стареенето, намалява възпалението и подобрява външния вид на кожата. Съвременните антиейджинг продукти често съдържат съставки като супероксид дисмутаза, витамини С и Е, α -липоева киселина, както и растителни екстракти от асаи бери, бял и зелен чай, розмарин и куркума. Тези съставки се смятат за важен елемент от слънцезащитните продукти и са ценни за подобряване на увредената и старееща кожа (6,21,24).

Витамин Е

Витамин Е е основният липофилен антиоксидант в кожата и е най-често използваният естествен антиоксидант в козметичните продукти. Той присъства във всички слоеве на кожата и играе важна роля в защитата на биомолекулите от оксидативен стрес. Състои се от осем изоформи, включително четири токоферола и четири токотриенола. Въпреки че активността на отделяне на радикалите е сходна, биологичната активност след перорално приложение е различна благодарение на α -токоферол трансферния протеин в черния дроб, който предпочита RRR- α -токоферол (6).

Витамин С

Аскорбиновата киселина (витамин С) е важен водоразтворим антиоксидант, който присъства в значителни количества в кожата. Човекът не може да синтезира витамин С, а недостигът

му води до скорбут. Витамин С е основен кофактор за различни ензими и показва уникални антиоксидантни свойства. Той активно участва в синтеза на колаген в дермалните фибробласти и е уязвим на UV радиация и озон. Поради нестабилността си често се използват фосфатни естери като Mg-аскорбил-2-фосфат, които лесно проникват през кожната бариера и се превръщат в свободен аскорбат (6).

Тиолови антиоксиданти

Тиолите, като глутатион (GSH), разполагат със сулфхидрилна група, с която участва в окислителните реакции. GSH е основен антиоксидант, който се окислява за намаляване на H_2O_2 и други пероксиди. Синтезът му се стимулира от N-ацетил-цистеин (NAC), който също действа като антиоксидант. Липоевата киселина, в комбинация с GSH, може да редуцира оксидативния стрес. Проблемите с използването на тиоли включват неприятната миризма и ниската разтворимост на липоевата киселина. Въпреки това новите формулировки с етилови и изопропилови естери на GSH показват обещаващи резултати в профилактиката на UV индуцирани увреждания на кожата (6).

2. Ретиноиди

Приложението на ретиноидите в терапията против стареене на кожата се дължи на техните мощни свойства за стимулиране на клетъчното обновяване, както и за подобряване на текстурата и еластичността на кожата. Те представляват група производни на витамин А, които включват както естествени, така и синтетични съединения. Ретиноидите действат чрез активиране на специфични рецептори, които регулират транскрипцията на гени и клетъчната диференциация (22).

Клинични ползи

Ретиноидите са сред най-изследваните и ефективни активни съставки в козметичната индустрия, използвани в борбата с признаците на стареене. Те демонстрират редица клинични ползи, включително редуциране на бръчки, подобряване на текстурата на кожата и намаляване на хиперпигментацията. Според различни проучвания ретиноидите могат да стимулират производството на колаген, който е основен структурен протеин, отговорен за здравината и еластичността на кожата. Тези съединения действат, като активират гените, отговорни за синтеза на колаген, и инхибират активността на матричните металопротеинази (MMPs), които разграждат колагена (25,26). Кожата става по-гладка и с по-добър тонус, а външният ѝ вид се подобрява

значително след редовна употреба на ретиноиди (22).

Ретиноидите също така са полезни за лечение на акне, тъй като регулират производството на себум и предотвратяват запушването на порите (27). В допълнение те могат да подобрят не само видимите признаци на стареене, но и да възстановят клетъчната функция и да намалят възпалителните процеси в кожата, което е особено важно при чувствителни и предразположени към акне кожи (22,28,29,30).

Странични ефекти

Въпреки че ретиноидите предлагат значителни ползи за подобряване на здравето на кожата, те могат да предизвикат сухота и лющене, особено в началото на лечението. Поради техния антисебореен ефект, те могат да намалят естествената хидратация на кожата, което води до дискомфорт и дразнене. За да се справят с тези нежелани ефекти, дерматолозите често препоръчват комбиниране на ретиноидни препарати с хидратиращи средства (22,31).

Други чести нежелани реакции включват зачервяване, сърбеж и усещане за парене на кожата. Тези симптоми обикновено са преходни и намаляват с времето, когато кожата свикне с активната съставка. Важно е да се започне лечение с по-ниски концентрации и постепенно да се увеличава, за да се минимизират страничните ефекти (31,32).

В допълнение ретиноидите могат да предизвикат и фоточувствителност, което означава, че кожата става по-уязвима на слънчевите лъчи. Затова е задължително да се използват слънцезащитни средства с висок SPF при прилагане на ретиноиди. В редки случаи продължителната употреба на ретиноиди може да доведе до развитие на контактен дерматит или алергични реакции, което изисква спиране на лечението и консултация с дерматолог (31,32).

Изследвания на антиейдж съставки

В последните години се наблюдава бързо развитие на продуктите против стареене на кожата. Следващите антиейдж съставки и свързаните с тях продукти са представени на базата на наличните данни от клинични изследвания върху хора, животни и клетъчни култури (33).

Данни от клинични проучвания върху хора

Клиничните проучвания показват значителните ползи от различни съставки за здравето на кожата. Церамидите демонстрират защитен ефект, като подобряват бариерната функция на кожата и намаляват риска от стареене при 30 здрави възрастни. Ретинолът, приложен от 24

жени, води до значителни подобрения във фините линии и пигментация след шест седмици. Хиалуроновата киселина, прилагана всекидневно от 60 жени в продължение на 28 дни, увеличава влажността на кожата и подобрява еластичността. Колагеновият трипептид Гли-Про-Хип, прилаган от 64 жени в продължение на 12 седмици, значително подобрява влажността и еластичността. Витамин С показва антиейдж ефект при 50 жени след четири и осем седмици, а мелатонинът, използван от 22 жени за три месеца, подобрява тонуса и хидратацията на кожата. Рамнозата, прилагана от 20 жени, увеличава дебелината на епидермиса и производството на колаген, докато гликоловата киселина, използвана от 262 жени, подобрява толерантността на кожата и козметичните ефекти след 14 дни (33).

Данни от клинични проучвания върху животни

Полифенолите от бананови кори показват антиоксидантни свойства, като при експеримент с плъхове значително увеличават съдържанието на колаген тип I и II и намаляват експресията на MMP-1. Куркуминът, компонент на куркумата, демонстрира антиоксидантни и противовъзпалителни свойства, повишавайки активността на супероксиддисмутаза при мишки. Ресвератролът, използван при женски плъхове, увеличава супероксиддисмутаза и хидроксипролина, показвайки антиейдж ефект. β -никотинамид мононуклеотид показва терапевтичен ефект при мишки, изложени на UVB радиация, намалявайки възпалителните фактори. Кверцетинът увеличава дебелината на епидермиса и съдържанието на колаген при мъжки мишки. Витамин Е повишава активността на антиоксидантите супероксиддисмутази и САТ в кожата. Хитозанът, прилаган всекидневно, увеличава хидроксипролина и стегнатостта на кожата, а хидроксиоцетната киселина показва положителен ефект върху колагеновите и еластиновите влакна при мишки (33).

Данни от клинични проучвания върху клетъчни култури

Фенетиловият естер на кафеената киселина (CAPE), активната съставка на прополиса, показва антисенилни свойства, инхибирайки експресията на MMP-1 в човешките дермални фибробласти след UV лъчение. Общите флавоноиди на евразийския конволвулус предотвратяват стареенето на кожата, инхибирайки специфичните рецептори на крайни продукти на гликиране (AGEs). Витамин D3, произвеждан от 7-дехидрохолестерол, защитава кожата от фотоуврежда-

не чрез активиране на Nrf2, което намалява производството на ROS и стимулира гени, отговорни за антиоксидантната реакция. Метформинът, приложен в концентрация от 1 mmol/l, намалява ROS и експресията на MMP-1 и MMP-3, докато увеличава супероксиддисмутаза 1 и супероксиддисмутаза 2, подобрявайки състоянието на кожата при UVA експозиция (33).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стареенето на кожата е комплексен процес, повлиян от вътрешни и външни фактори. Познаването на механизмите на стареенето е от съществено значение за разработването на ефективни стратегии за предотвратяване и лечение на признаците на стареене. Антиоксидантите и ретиноидите представляват голям интерес за козметичната индустрия, предоставяйки научно обосновани решения за подобряване на здравето и външния вид на кожата. За оптимални резултати комбинирането на различни активни съставки и здравословен начин на живот може да осигури дългосрочни ползи за кожата.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. J. Tobin, „Introduction to skin aging,“ *Journal of Tissue Viability*, vol. 26, pp. 37-46, 2017.
2. W. Montagna, S. Kirchner and K. Carlisle, „Histology of undamaged skin,“ *J Am Acad Dermatol*, vol. 21, p. 907e18, 1989.
3. M. Landau, „Exogenous factors in skin aging,“ *Curr Probl Dermatol*, vol. 35, pp. 1-13, 2007.
4. M. G. Kosmadaki and B. A. Gilchrist, „The role of telomeres in skin aging/photoaging,“ *Micron*, vol. 35, pp. 155-9, 2004.
5. K. I. Nakamura, N. Izumiyama-Shimomura, M. Sawabe, T. Arai, Y. Aoyagi, M. Fujiwara, E. Tsuchiya, Y. Kobayashi, M. Kato, M. Oshimura, K. Sasajima, K. Nakachi and K. Takubo, „Comparative analysis of telomere lengths and erosion with age in human epidermis and lingual epithelium,“ *J Invest Dermatol*, vol. 119, no. 5, pp. 1014-9, 2002.
6. A. O. Barel, M. Paye and H. I. Maibach, *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, 3rd ed., New York, NY 10017: Informa Healthcare USA, Inc., 2009.
7. A. M. Kligman and C. Koblenzer, „Demographics and psychological implications for the aging population,“ *Dermatol Clin*, vol. 15, pp. 549-53, 1997.
8. A. R. Young, „Acute effects of UVR on human eyes and skin,“ *Prog Biophys Mol Biol*, vol. 92, no. 1, pp. 80-5, 2006.

9. S. Seite, C. Medaisko, F. Christiaens, C. Bredoux, D. Compan, H. Zucchi, D. Lombard and A. Fourtanier, „Biological effects of simulated ultraviolet daylight: a new approach to investigate daily photoprotection,” *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, vol. 22, no. 2, pp. 67-77, 2006.
10. M. Yaar and B. A. Gilchrest, „Photoageing: mechanism, prevention and therapy,” *Br J Dermatol*, vol. 157, pp. 874-87, 2007.
11. A. H. Huang and A. L. Chien, „Photoaging: a Review of Current Literature,” *Photodermatology*, vol. 9, p. 22-29, 2020.
12. X. Chen, C. Yang and G. Jiang, „Research progress on skin photoaging and oxidative stress,” *Adv Dermatol Allergol*, vol. 38, no. 6, pp. 931-936, 2021.
13. T. Yazdanparast, H. Hassanzadeh, S. A. Nasrollahi, S. M. Seyedmehdi, H. Jamaati, A. Naimian, M. Karimi, R. Roozbahani and A. Firooz, „Cigarettes Smoking and Skin: A Comparison Study of the Biophysical Properties of Skin in Smokers and Non-Smokers,” *Tanaffos*, vol. 18, no. 2, p. 163-168, 2019.
14. J. C. Dusingize, M. H. Law, M. Seviiri, C. M. Olsen, N. Pandeya, M. T. Landi, M. M. Iles, R. E. Neale, J. S. Ong, S. MacGregor and D. C. Whiteman, „Genetic variants for smoking behaviour and risk of skin cancer,” *Sci Rep*, vol. 13, p. 16873, 2023.
15. P. Puri, S. K. Nandar, S. Kathuria and V. Ramesh, „Effects of air pollution on the skin: A review,” *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, vol. 83, pp. 415-423, 2017.
16. V. Gupta and V. K. Sharma, „Skin typing: Fitzpatrick grading and others,” *Clinics in Dermatology*, vol. 37, no. 5, pp. 430-436, 2019.
17. J. M. Waller and H. I. Maibach, „Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity,” *Skin Res Technol*, vol. 11, pp. 221-35, 2005.
18. O. E. Dadzie, R. A. Sturm, D. Fajuyigbe, A. Petit and N. G. Jablonski, „The Eumelanin Human Skin Colour Scale: a proof-of-concept study,” *British Journal of Dermatology*, vol. 187, no. 1, p. 99-104, 2022.
19. J. W. Shin, S. H. Kwon, J. Y. Choi, J. I. Na, C. H. Huh, H. R. Choi and K. C. Park, „Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 9, p. 2126, 2019.
20. L. Ferrucci, M. Gonzalez-Freire, E. Fabbri, E. Simonsick, T. Tanaka, Z. Moore, S. Salimi, F. Sierra and R. Cabo, „Measuring biological aging in humans: A quest,” *Aging Cell*, vol. 19, no. 2, p. e13080, 2020.
21. L. M. Uwa, „The Anti-aging Efficacy of Antioxidants,” *Curr Trends Biomedical Eng & Biosci*, vol. 7, no. 4, pp. 66-68, 2017.
22. T. Quan, „Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol,” *Biomolecules*, vol. 13, p. 1614, 2023.
23. D. Milosheska and R. Roskar, „Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations,” *Adv Ther*, vol. 39, p. 5351-5375, 2022.
24. M. Valko, C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic and M. Mazur, „Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer,” *Chem Biol Interact*, vol. 160, no. 1, pp. 1-40, 2006.
25. M. Zasada and E. Budzisz, „Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments,” *Adv Dermatol Allergol*, vol. 36, no. 4, pp. 392-397, 2019.
26. E. S. Lee, Y. Ahn, I. H. Bae, D. Min, N. H. Park, W. Jung, S. H. Kim, Y. D. Hong, W. S. Park and C. S. Lee, „Synthetic Retinoid Seletinoid G Improves Skin Barrier Function through Wound Healing and Collagen Realignment in Human Skin Equivalents,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 9, p. 3198, 2020.
27. S. S. Kolli, D. Pecone, A. Pona, A. Cline and S. R. Feldman, „Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review,” *Am J Clin Dermatol*, vol. 20, p. 345-365, 2019.
28. R. Kafi, H. S. Kwak, W. E. Schumacher, S. Cho, V. N. Hanft, T. A. Hamilton, A. L. King, J. D. Neal, J. Varani, G. J. Fisher, J. J. Voorhees and S. Kang, „Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol),” *Arch Dermatol*, vol. 143, no. 5, pp. 606-12, 2007.
29. A. Ascenso, H. Ribeiro, H. C. Marques, H. Oliveira, C. Santos and S. Simoes, „Is tretinoin still a key agent for photoaging management?,” *Mini Rev. Med. Chem.*, vol. 14, p. 629-641, 2014.
30. Y. Shao, T. He, G. J. Fisher, J. J. Voorhees and T. Quan, „Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo,” *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 39, p. 56-65, 2017.
31. A. Carazo, K. Macáková, K. Matoušová, L. K. Krcmová, M. Protti and P. Mladenka, „Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity,” *Nutrients*, vol. 13, p. 1703, 2021.
32. J. H. Saurat and O. Sorg, „Retinoids,” in *European Handbook of Dermatological Treatments*, Springer, Cham, 2023.
33. X. He, F. Wan, W. Su and W. Xie, „Research Progress on Skin Aging and Active Ingredients,” *Molecules*, vol. 28, p. 5556, 2023.

Ивелин Илиев
Факултет по фармация
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: ivelin.iliev@tu-varna.bg