

KOZMETIČNI IZDELKI ZA ZAŠČITO KOŽE PRED OKOLJSKIMI ONESNAŽEVALI

ANTI-POLLUTION COSMETIC PRODUCTS

AVTORICI / AUTHORS:

izr. prof. dr. Alenka Zvonar Pobirk, mag. farm.
doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mirjam.gosenca.matjaz@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Vse večja industrializiranost in naraščanje deleža prebivalcev, ki živijo v urbanih okoljih, se vse bolj odraža tudi v večji izpostavljenosti kože in celotnega organizma onesnaževalom iz okolja. Glede na poročilo Svetovne zdravstvene organizacije (*World Health Organisation* – WHO) je leta 2016 v okoljih, ki ne izpolnjujejo njihovih smernic za

POVZETEK

V zadnjih letih postajajo vse bolj aktualni (kozmetični) izdelki za zaščito kože pred onesnaženim okoljem, predvsem zaradi vse večje onesnaženosti zraka v urbaniziranem okolju. Kontinuirana izpostavljenost onesnaženemu zraku vodi v oksidativni stres in vnetje v koži. To med drugim pospešuje proces staranja kože, negativno pa vpliva tudi na kožna vnetna obolenja, kot so akne, atopijski dermatitis in luskavica. V prispevku so predstavljene različne strategije, s katerimi se lahko zoperstavimo vplivom onesnaženja s pomočjo zaščitnih (kozmetičnih) izdelkov – od mehanske zaščite kože pred odlaganjem onesnaževal na njeno površino in krepitev barierne funkcije kože do nevtraliziranja posledic oksidativnega stresa in preprečevanja vnetja ter tudi vrednotenje učinkovitosti izdelkov *in vivo/in vitro*.

KLJUČNE BESEDE:

kožna bariera, mehanizmi delovanja, okoljska onesnaževala, vrednotenje *in vivo/in vitro*, zaščitni izdelki

ABSTRACT

Lately, anti-pollution cosmetic products are experiencing significant growth and many cosmetic products on the market claim anti-pollution effects due to increasing levels of pollutants in many metropolitan areas around the world. Constant exposure to air pollution is associated with detrimental effects on the skin by causing oxidative stress and inflammation, leading to premature ageing and aggravation of inflammatory skin diseases such as acne, atopic dermatitis and psoriasis among others. This review presents various strategies of anti-pollution (cosmetic) products – from preventing pollutants deposition on the skin and strengthening skin barrier function to decreasing oxidative stress and reducing inflammation, as well as *in vivo/in vitro* efficacy testing for anti-pollution claims.

KEY WORDS:

air pollution, anti-pollution products, *in vivo/in vitro* testing, mechanism of action, skin barrier

kakovost zraka, živelo 90 % ljudi, leta 2022 pa že skoraj celotno svetovno prebivalstvo (99 %). V skladu s tem globalno narašča število otrok z atopijskim dermatitisom, katerega pogostost v razvijajočih se državah jugovzhode

Azije, Afrike in Latinske Amerike dosega tudi do 25 %. A škodljivi vplivi onesnaženega zraka se ne ustavijo pri naši koži – po podatkih WHO iz leta 2018 zaradi onesnaženosti okolja tako letno umre več kot štiri milijone ljudi (1–5).

Kontinuirana izpostavljenost onesnaženemu zraku poveča tveganje za razvoj srčno-žilnih in dihalnih obolenj, vodi pa tudi v oksidativni stres in vnetje v koži. Slednja je naš največji organ in predstavlja bariero med notranjostjo in zunanostjo organizma, zato je škodljivim učinkom onesnaževal iz okolja še toliko bolj izpostavljena. V tem prispevku se bomo osredotočili na pomen zaščite kože z uporabo (kozmetičnih) izdelkov, ki nudijo zaščito pred okoljskimi onesnaževali in jih v angleško govorečih področjih poznajo pod imenom *antipollution products*.

2 OKOLJSKA/INDUSTRIJSKA ONESNAŽEVALA IN MEHANIZMI POŠKODBE KOŽE

Preko onesnaženega zraka prihajamo v stik z različnimi skupinami onesnaževal, ki jih razvrstimo v plinasta onesnaževala, obstojna organska onesnaževala, trdne delce in težke kovine. Preko izpušnih plinov in cigaretnega dima smo izpostavljeni tudi policikličnim aromatskim ogljikovodikom, ki so prav tako zdravju škodljivi (1, 4, 5).

2.1 PLINASTA ONESNAŽEVALA

Značilna plinasta onesnaževala so ogljikov monoksid (CO), žveplov dioksid (SO₂), dušikovi oksidi, ozon in hlapne organske spojine. Večinoma nastajajo pri zgorevanju fosilnih goriv, v ozračje pa prihajajo tudi preko drugih industrijskih in naravnih procesov, kot so npr. delna oksidacija ogljikovih spojin (predvsem vir CO), predelava materialov, ki vsebujejo žveplo, in z izbruhi vulkanov (viri SO₂) ter kot produkt fotokemičnih reakcij izpušnih plinov vozil in industrije v spodnjih plasteh atmosfere (viri ozona). Hlapne organske spojine so lahko hlapne ogljikove spojine, kot so benzen, toluen, ksilen in formaldehid. Vir nekaterih je promet, druge pa so značilna onesnaževala zraka v zaprtih bivalnih prostorih. Sproščajo se namreč iz novih zidnih in talnih oblog, pohištva in plastike, pa tudi iz različnih pripomočkov za čiščenje. V raziskavi, v kateri so proučevali povezavo med prenavljanjem stanovanj in zdravjem kože šoloobveznih otrok v Južni Koreji, so ugotovili, da je bivanje otrok v prenovljenem stanovanju za trikrat povečalo tveganje za pojav atopijskega dermatitisa v primerjavi z otroki iz stanovanj, ki v zadnjem letu niso bila pre-

novljena (6). Slednje je v skladu z nemško raziskavo, v kateri so potrdili hlapenje formaldehida in drugih hlapnih organskih spojin iz zidnih oblog na osnovi umetnih mas, medtem ko so novejša obloge na osnovi sestavin rastlinskega izvora sproščale hlapne fitoncide, ki so na stanje kožne bariere izkazovali celo ugoden učinek (7). Bolj znani kot vplivi na kožo so sicer negativni učinki plinastih onesnaževal na dihalo, na katere se v tem prispevku ne bomo osredotočali.

2.2 OBSTOJNE ORGANSKE SPOJINE

Kot nakazuje poimenovanje, so obstojna organska onesnaževala, ki jih zaradi velike škodljivosti za okolje in živa bitja regulirajo zakonodaja EU in posebni mednarodni sporazumi in programi (8, 9), zelo obstojne organske spojine, kot so pesticidi, dioksini, dioksinom podobni poliklorirani difenili in furani, ki se zelo počasi razgrajujejo. Sčasoma se zato bioakumulirajo v rastlinah in živih organizmih (v maščobnem tkivu). V okolju se nalagajo predvsem v zemlji, zasledimo pa jih tudi v vodi in zraku, s katerim se lahko širijo tudi daleč od vira onesnaženja. Najvišje koncentracije teh snovi sicer zasledimo blizu prometnih ali industrijskih središč, izjemno problematičen pa je njihov vstop v prehransko verigo (10).

2.3 ATMOSFERSKI DELCI

Izraza »atmosferski delci« ali »trdni delci« (*particulate matter* – PM) uporabljamo za zmes trdnih delcev in kapljic majhnih velikosti, ki so dispergirani v zraku. Glede na velikost jih delimo na delce PM₁₀ (premer 2,5–10 µm), delce PM_{2,5} (premer < 2,5 µm) in delce PM_{0,1} (premer < 0,1 µm). Predvsem v mestih in ob prometnih cestah velik vir onesnaževanja z najmanjšimi delci predstavlja promet. Pomemben antropogeni vir atmosferskih delcev so tudi kurišča, termoelektrarne in industrija, lahko pa so tudi naravnega izvora – gozdni požari, vulkanski pepel in cvetni prah. Zaradi majhne velikosti se v atmosferi zadržujejo dolgo časa in so nevarni za zdravje, njihovi škodljivi učinki na naše telo pa so predmet intenzivnih raziskav. Na manjše delce, ki imajo veliko specifično površino, v zraku pa se zadržujejo dlje časa, se lahko vežejo tudi cvetni prah ter onesnaževala, kot so težke kovine, policiklični aromatski ogljikovodiki in ozon, zaradi česar predstavljajo še večje tveganje za zdravje (11).

Znano je, da povečajo umrljivost za boleznimi dihal, srca in ožilja, škodljive učinke pa izkazujejo tudi na koži. Izsledki raziskave na 21 južnokorejskih otrocih so potrdili škodljive učinke višjih koncentracij trdnih delcev na potek atopijskega dermatitisa pri otrocih, ki so živeli v urbanem okolju z bolj

onesnaženim zrakom. Izkazalo se je, da na poškodbo kožne bariere pomembno vpliva tudi velikost trdnih delcev. Bolj škodljivi so manjši delci (2,5–5 μm), ki lahko penetrirajo globlje v kožo in se posledično v njej zadržijo dlje časa (12). V raziskavi *in vivo* na prašičih so potrdili poškodbe strukturnih proteinov rožene plasti (vključno s filagrinom, citokeratinom in E-kadherinom) zaradi izpostavljenosti kože suspenziji trdnih delcev težkih kovin in policikličnih aromatskih ogljikovodikov (3, 13). Na celični kulturi keratinocitov pa je prisotnost trdnih delcev stimulirala tvorbo tkivnih metaloproteaz in vnetnih citokinov (14). Letna mejna koncentracija PM_{10} za varovanje zdravja ljudi je 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, za $\text{PM}_{2,5}$ pa 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5, 15).

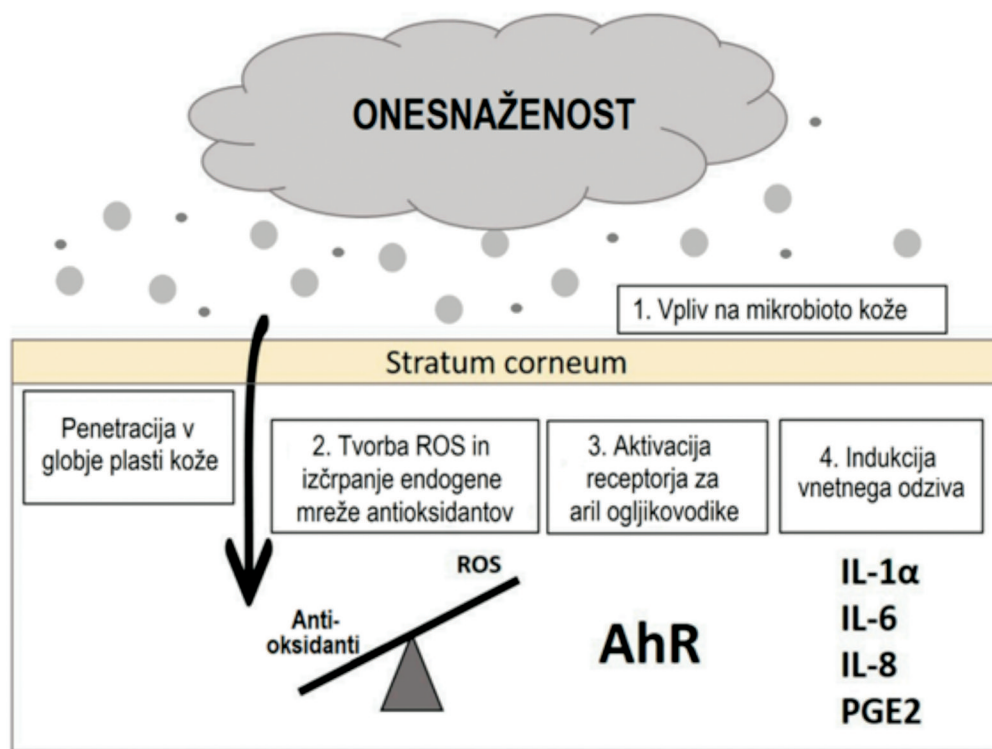
2.4 TEŽKE KOVINE

Najpogostejša onesnaževala med težkimi kovinami iz talnih vzorcev predstavljajo kadmij, cink, svinec, krom, nikelj, živo srebro in baker. So obstojni in trajno onesnažujejo okolje, kar ima bistven vpliv tudi na bioakumulacijo v prehranski verigi in posledično vnos težkih kovin v človeški organizem. K onesnaženosti atmosfere s težkimi kovinami prispevajo

tako naravni dejavniki (vir kadmija in svinca so vulkanski izbruhi, glavni vir živega srebra pa hlapi morske vode) kot tudi antropogeni viri (rudarjenje in taljenje rude, promet, kmetijska uporaba fitofarmacevtskih sredstev in mineralnih gnojil, metalurgija, tekstilna industrija in industrija plastike idr.) (16).

2.5 TOBAČNI DIM

V tobačnem dimu lahko zasledimo preko 7.000 različnih kemičnih spojin, številne od njih so zdravju škodljive, okoli 70 pa jih uvrščamo med karcinogene. Skupaj z izpušnimi plini je pomemben vir policikličnih aromatskih ogljikovodikov, ki se v našem organizmu presnavljajo v spojine, ki so lahko rakotvorne (1, 4, 5, 17). Tobačni dim izkazuje škodljive učinke tudi na kožo. Vrednosti transepidermalne izgube vode, ki je merilo za barierno funkcijo kože, so pri aktivnih in pasivnih kadilcih višje kot pri osebah, ki niso v stiku s tobačnim dimom. Raziskave tudi kažejo na kar dvakrat večje tveganje za razvoj atopijskega dermatitisa pri otrocih, ki so bili v prenatalnem obdobju ali v prvih dveh letih življenja izpostavljeni tobačnemu dimu (3).



Slika 1: Glavni mehanizmi delovanja onesnaževal na kožo; prirejeno po (18).

Figure 1: The main mechanisms of pollutants' influence on the skin; adapted from (18).

2.6 UČINKI ONESNAŽEVAL NA KOŽO

Koža je naš največji organ, ki opravlja številne funkcije, med drugim tudi zaščitno. Preprečuje prehajanje mikroorganizmov, ksenobiotikov in drugih spojin v notranjost telesa ter prekomerno izgubo vode skozi telesno površino. Nudi nam tudi določeno zaščito pred mehanskimi dejavniki in UV-sevanjem, tako v kožni povrhnjici kot usnjici pa najdemo tudi celice imunskega sistema. Ker je v neposrednem stiku z onesnaževali, je njihov negativen učinek na kožo pričakovano, vedenje o podrobnejših mehanizmi, ki vodijo v poškodbe kože, pa zaenkrat še omejeno. Vemo, da je izpostavljenost kože onesnaženemu zraku povezana s prezigodnjim staranjem kože in pojavom hiperpigmentacije. Trdni delci lahko prodrejo v kožo skozi dlačne mešičke in oslabijo barierno funkcijo kože ter skupaj z drugimi onesnaževali povečajo tveganje za pojav vnetnih kožnih bolezni oz. za njihovo poslabšanje. V aktualnih raziskavah so opisani različni mehanizmi, ki vodijo v poškodbo kože zaradi onesnaženosti zraka (slika 1) (4, 7, 18).

2.6.1 Vpliv na kožno mikrobioto

Površino kože (in njene globlje plasti) naseljujejo raznoliki mikroorganizmi, ki so v medsebojnem ravnovesju in skupaj tvorijo kožno mikrobioto. Slednjo delimo na stalno in prehodno. Prva je v določenem obdobju življenja praviloma vedno prisotna na značilnih predelih telesa, podpira razvoj kožne bariere in nas ščiti pred kolonizacijo in prekomernim razrastom patogenov, medtem ko predstavniki prehodne mikrobiote naseljujejo našo kožo in sluznice le začasno. V okviru raziskav na temo atopijskega dermatitisa so ugotovili, da onesnažen zrak negativno vpliva na kožno mikrobioto, saj lahko zmanjša zastopanost stalne mikrobiote, kar olajša kolonizacijo kože s patogenimi sevi *Streptococcus* sp. in *Staphylococcus* sp. (zlasti *S. aureus*). Značilno se zmanjša tudi raznolikost mikrobiote (18, 19, 20).

2.6.2 Tvorba reaktivnih kisikovih spojin

Reaktivne kisikove zvrsti (*reactive oxygen species* – ROS) se v majhnih količinah tvorijo kot stranski produkt fiziološke presnove celic, v večjem obsegu pa tekom oksidativnega stresa kot dela obrambe imunskega sistema. Do močno povečane tvorbe ROS lahko pride pod vplivom vseh vrst onesnaževal in drugih zunanjih stresnih dejavnikov. Neposreden učinek na tvorbo radikalov, ki lahko vodijo v stanje oksidativnega stresa, izkazujejo npr. ionizirajoče in UV-sevanje ter ozon, medtem ko je učinek npr. aromatskih polikličnih ogljikovodikov posreden – preko stimulacije citokroma P₄₅₀. Povečana tvorba ROS lahko vodi v oksidativni

stres, posledice pa se odražajo kot škodljivi učinki na celice in tkiva, vključno s kožo, in vodijo v številne sodobne bolezni ter tudi pospešeno staranje. V koži je slednje povezano s poškodbami DNA (mutacije), proteinov (npr. zaradi večje aktivnosti metaloproteaz) in lipidov (zaradi lipidne peroksidacije) (21–24).

2.6.3 Aktivacija receptorja za aril ogljikovodike

Receptor za aril ogljikovodike (AhR) je jedrni receptor, ki spada med citosolne z ligandi aktivirajoče transkripcijske dejavnike. Uravnava indukcijo v metabolizem ksenobiotikov vključenih encimov, vpleten pa je tudi v delovanje imunskega sistema, celični cikel ter proliferacijo in diferenciacijo keratinocitov. Aktivirajo ga ligandi s pretežno planarno aromatsko strukturo, ki so lahko endogenega ali eksogenega izvora. Med slednje uvrščamo nekatera onesnaževala (poliklični aromatski ogljikovodiki in dioksini) pa tudi spojine naravnega izvora (npr. glukozinolati in flavonoidi). Aktivacija AhR vodi v različne odzive, ki so zelo odvisni od liganda, pa tudi od vrste celice. Znano je, da je vključen tudi v s kemikalijami inducirano karcinogenezo. Medtem ko je konstitutivna aktivacija AhR pod vplivom endogenih ligandov nujno potrebna za pravilno delovanje celic, velja njegova eksogena aktivacija za škodljivo (25). Novejše raziskave potrjujejo, da je signaliziranje AhR udeleženo tudi v patogenezi nekaterih kožnih bolezni, zato raziskovalci proučujejo možnost preprečevanja/zdravljenja kožnega raka z zaviranjem aktivnosti AhR (18, 26, 27, 28).

Kim in sod. so potrdili povečano ekspresijo AhR pri osebah z atopijskim dermatitisom in luskavico, aktivacija AhR pri zdravih prostovoljcih pa je vodila v povečano ekspresijo vnetnih citokinov v keratinocitih (27). Morita in sod. so poročali, da aktivacija AhR pod vplivom tobačnega dima vodi v povečano ekspresijo metaloproteaz v osnovni substanci usnjice, ki so odgovorne za razgradnjo kolagena in s tem povezanim staranjem kože in nastankom gub (29).

2.6.4 Vnetni odziv kože

Onesnažen zrak inducira vnetni odziv kožnega tkiva. Interlevkine (IL) uvrščamo med citokine, tj. topne proteinske signalne molekule, ki posredujejo komunikacijo med celicami. Sodelujejo tudi pri sprožitvi vnetne kaskade, značilne za različne vnetne bolezni kože pa tudi za staranje kože in kožnega raka. Sproščanje vnetnih citokinov zaradi izpostavljenosti tkiv onesnaženemu zraku so proučevali v več raziskavah. Potrdili so, da večji trdni delci pomembno povečajo vrednosti IL-6 in IL-8 ter granulocitno-makrofagnih kolonij stimulirajočega faktorja (GM-CSF), najmanjši delci PM_{2,5} vrednosti dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF-α)

ter IL-1 in IL-8, izpostavljenost ozonu pa IL-1 α in prostaglandina E₂. V raziskavah, ki so proučevale mehanizme razvoja atopijskega dermatitisa, so prav tako potrdili, da izražanje vnetnih citokinov preko AhR in jedrnega dejavnika kappa B vpliva na povečanje srbenja, vnetja in poslabšanje simptomov te bolezni (4, 18, 30–33).

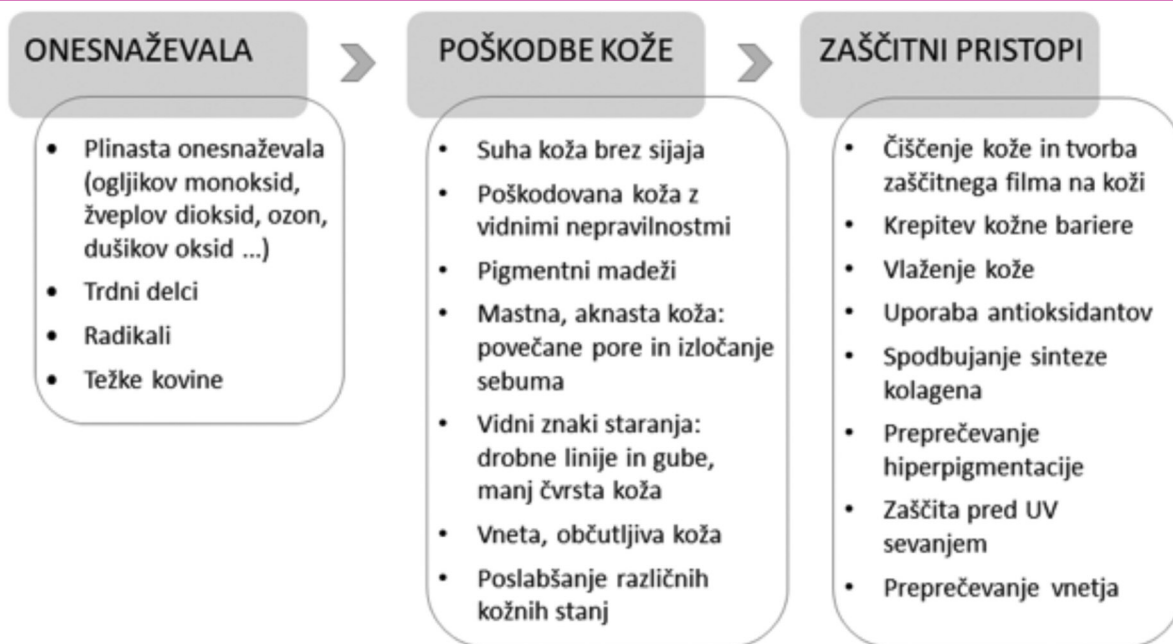
3 KOZMETIČNI IZDELKI ZA ZAŠČITO KOŽE PRED OKOLJSKIMI ONESNAŽEVALI

Zaradi vse večje ozaveščenosti o škodljivih vplivih onesnaženega zraka sta razvoj in povpraševanje po zaščitnih kozmetičnih izdelkih, ki bi omilili negativne vplive onesnaževal na kožo, v izrazitem porastu. Vrednost trga kozmetičnih izdelkov za zaščito pred onesnaževali je v letu 2021 znašala že blizu 7 milijard USD z zabeleženo 5,3-odstotno rastjo v obdobju od 2016 do 2022, medtem ko je predvidena letna rast za obdobje 2021–2031 kar 7,3-odstotna (34). Delež potrošnikov, ki se zaveda oz. je zaskrbljen zaradi vpliva onesnaženosti na stanje kože, je značilno visok med azijskimi potrošniki, kar korelira z visoko in naraščajočo

stopnjo poseljenosti ter na industriji slonečim gospodarstvom in s tem povezano onesnaženostjo okolja. Dodatno velja izpostaviti kozmetični trg Južne Koreje, ki je zaradi visokih zahtev glede zunanjega videza, tudi do te mere, da vpliva na zaposljivost, eden najbolj razvitih in naprednih, če ne prvi v svetovnem merilu. Tako je trg vzhodne Azije eden izmed najbolj atraktivnih v segmentu zaščitnih izdelkov pred onesnaževali, kjer prednjačita Kitajska in Južna Koreja z ocenjenima tržnima deležema 63 % in 12,6 % za leto 2021, medtem ko na trgu Južne Azije prednjači Indija s 24,5-odstotnim deležem. Očiten trend naraščanja pomena in potenciala ter povpraševanja po takšnih izdelkih je vsekako opazen tudi na področju Evrope in Amerike, obseg proizvodnje in lansiranja pa največji v Združenih državah Amerike, Južni Koreji, na Kitajskem in Japonskem (34).

3.1 KOZMETIČNO AKTIVNE SESTAVINE V KOZMETIČNIH IZDELKIH ZA ZAŠČITO KOŽE PRED ONESNAŽENOSTJO OKOLJA

Raznolikost okoljskih onesnaževal, ki povzročajo poškodbe kože, se odraža v širokem naboru (aktivnih) sestavin koz-



Slika 2: Škodljivi učinki onesnaževal na kožo ter ciljni učinki zaščitnih (kozmetičnih) izdelkov kot vodilo za njihovo formuliranje; prirejeno po (35).

Figure 2: Impact of environment pollutants on skin damage and anticipated effects as guiding principles for anti-pollution (cosmetic) product design; adapted from (35).

metičnih izdelkov, s katerimi želimo na različne načine zmanjšati stik onesnaževal s kožo ali nevtralizirati oz. popraviti njihove škodljive učinke na kožo, kot je predstavljeno na sliki 2. Pogosto posamezna (aktivna) sestavina deluje oz. ščiti kožo po več mehanizmi hkrati. Pri formuliranju izdelkov velja splošna usmeritev k uporabi zmesi aktivnih sestavin, ki delujejo po različnih mehanizmi in tako pripomorejo k bolj celostni in učinkoviti zaščiti (35). V tem okviru velja izpostaviti sestavine rastlinskega izvora (izvlečkov alg in rastlinskih izvlečkov) zaradi vsebnosti bioaktivnih sestavin z antioksidativnim, kelirajočim in protivnetnim učinkom, vplivom na izražanje genov za ključne proteine kože, sposobnostjo tvorbe filma ter vlažilnega delovanja (36). Tržni delež aktivnih sestavin za zaščito pred onesnaževali na svetovni ravni ocenjujejo na 870,4 milijonov USD s predvideno letno rastjo 5,4 % do 1,4 milijarde USD do konca leta 2031. Proizvodnja in prodaja sestavin za zaščito pred onesnaženostjo obsega 5 % celokupnega svetovnega trga kozmetičnih sestavin. V tem okviru predstavljajo največji delež polimeri (36 %), sledijo sestavine rastlinskega izvora, antioksidanti, minerali, izvlečki alg in kitajskih zelišč ter aktivno oglje. Predvideva se zlasti povečevanje povpraševanja po sestavinah naravnega izvora zaradi vedno večje osveščenosti in težnje potrošnikov za trajnostne in okolju prijazne izdelke iz segmenta naravne oz. ekološke kozmetike (37).

3.1.1 Aktivne sestavine za čiščenje ali tvorbo zaščitnega filma na koži

Preprečevanje odlaganja trdnih delcev in njihove penetracije v kožo oz. odstranjevanje le-teh je primarni pristop za preventivno zaščito kože pred okoljskimi onesnaževali. V ta namen uporabljamo različne površinsko aktivne snovi v kombinaciji s polimeri, ki tvorijo zaščitni film po nanosu na kožo. Vgrajujemo jih v različne kozmetične izdelke za čiščenje in nego kože, pilinge, pa tudi maske, robčke in pršila v obliki meglice (34, 35).

Velik poudarek je na izbiri blagih površinsko aktivnih snovi, ki ne smejo poškodovati kožne bariere, da ne bi še dodatno povečale penetracijo onesnaževal v kožo. V zadnjih letih beležimo visok porast uporabe aktivnega oglja (37), ki ima zaradi velike specifične površine oz. porozne strukture veliko kapaciteto vezave onesnaževal. Podobno delujeta magnezijev aluminijev silikat (pridobljen iz gline) in kaolin. Kavna in riževa zrna uporabljamo v obliki pilingov in obraznih mask za mehansko odstranjevanje onesnaževal. Z nanosom zaščitnega (polimernega) filma lahko preprečimo neposreden stik onesnaževal z roženo plastjo. V ta namen uporabljamo različne sestavine sinteznega (silikoni, kopolimeri akrilne kisline) in naravnega (polisaharidi) izvora. Za-

nimiva je uporaba biotehnološko pridobljenega derivata sorbitola rastlinskega izvora, t. i. Biosaccharide gum-4, z visoko stopnje adhezije, ki po nanosu tvori zaščitni film in kožo ščiti pred onesnaževali in UV-sevanjem, ali zmesi tunbovega in repičnega olja, katerih homogen in prožen film ščiti kožo pred vdorom delcev (35).

3.1.2 Aktivne sestavine za krepitev kožne bariere in hidracije kože

Izpostavljenost onesnaževalom vodi v okrnjeno kožno bariero, zaradi česar se še povečata obseg in globina njihove penetracije v kožo. To še dodatno poslabša strukturno urejenost najbolj zunanje plasti kože, tj. rožene plasti, ki je ključna za učinkovito barierno funkcijo kože. Zaradi poškodovane bariere se poveča transepidermalna izguba vode in zmanjša hidracija rožene plasti, zato koža postane suha, hrapava, razpokana in na videz bolj upadla. Za ponovno vzpostavitev kožne bariere in s tem tudi hidratiranosti kože so ključni lipidi, kjer je poglobitvega pomena pravilna lamelarna strukturna urejenost medceličnih lipidov rožene plasti. V okviru raziskave *in vivo* so poročali o izrazitem izboljšanju poškodovane kožne bariere po nanosu polsinteznih derivatov fitoceramidov, primarno pridobljenih iz rastlinskih olj. Izboljšanje je bilo neposredno povezano z uporabo zmesi fitoceramidov z dolžino verig maščobnih kislin, podobno tistim v koži, in sposobnostjo tvorbe lamelarnih struktur (38).

Z namenom izboljšanja hidracije kože se v izdelke vključuje izvleček jerihonske rože (*Selaginella lepidophylla*), katerega film zmanjša transepidermalno izgubo vode in preprečuje nalaganje trdnih delcev, deluje pa tudi antioksidativno in spodbuja proliferacijo celic (35). Izvlečkom alg so dokazali sposobnost zadrževanja vlage v koži in ugodno delovanje na barierno funkcijo kože zaradi vsebnosti polisaharidov (39). Wang in sod. so potrdili izjemno sposobnost adsorpcije in zadrževanja vode izvlečka rjave alge *Saccharina japonica*, in sicer so nizkomolekularni sulfatirani polisaharidi (zlasti fukoidan) izkazovali celo boljše vlažilno delovanje v primerjavi s hialuronsko kislino. V raziskavi so proučevali še izvlečke rdečih in zelenih alg in ugotovili, da sposobnost adsorpcije vode in njenega zadrževanje korelira z nižjo molekularno maso in stopnjo sulfatiranja polisaharidov (40).

3.1.3 Antioksidanti

V zraku prisotna onesnaževala izčrpajo antioksidativne encime ali znižajo vsebnost antioksidantov. Antioksidanti, večinoma naravnega izvora, so zato bistvena in ena najpogostejših sestavin zaščitnih izdelkov proti okoljskim

onesnaževalom. Zaradi dobre antioksidativne zaščite je znana uporaba izvlečkov čajevca (*Camellia sinensis*), lažnega ali ameriškega popra (*Schinus molle*), japonske kamelije ali zimske čajne vrtnice (*Camellia japonica*) in številnih drugih rastlin (36, 41). Antioksidativno delovanje odlikuje tudi izvlečke alg, kar je odraz vsebnosti polifenolnih spojin (npr. florotanina) ter sulfatiranih polisaharidov (npr. ulvana, karagenana ali fukoidana v zelenih, rdečih ali rjavih algah) (36). Antioksidante naravnega izvora podrobneje predstavljamo v ločenem članku te številke Farmacevtskega vestnika (str. 20).

3.1.4 Aktivne sestavine za preprečevanje razgradnje kolagena in elastina ter izboljšanje mehanskih lastnosti kože

Vpletenost onesnaževal v procese razgradnje strukturnih proteinov kože, primarno kolagena in elastina v usnjici, vodi v poslabšanje čvrstosti in elastičnosti kože, kar se odraža v vidnih znakih staranja. Posledično je smiselna vgradnja sestavin, ki zavirajo razgradnjo proteinov in celokupno izboljšajo čvrstost oz. mehanske lastnosti kože. V raziskavi, kjer so proučevali delovanje izvlečka japonske morske alge *Undaria pinnatifida* (s 85-odstotno vsebnostjo fukoidana) in izvlečka alge *Fucus vesiculosus* (s 60- ter 30-odstotno vsebnostjo fukoidana ter polifenolov), so *in vitro* potrdili zaviranje proteaznih encimov kolagenaze in elastaze ter zmanjšan obseg glikacije, ugoden učinek pa so nadalje potrdili v okviru klinične raziskave, kjer so po 60-dnevnem nanosu gela z ekstraktom *F. vesiculosus* (0,3 % m/v) opazili 45-odstotno izboljšanje videza gub (42).

3.1.5 Aktivne sestavine za preprečevanje hiperpigmentacije

Onesnaževala vplivajo na biosintezo melanina in tako vodijo v neenakomerno pigmentacijo oz. hiperpigmentacijo kože z značilnimi temnimi pigmentnimi madeži, t. i. starostne ali sončne pege. Posvetlitveni učinek izvlečkov številnih morskih alg zaradi inhibicije encima tirozinaze in nižje vsebnosti melanina je dobro poznan (39) in potrjen tako v testiranjih *in vitro* kot *in vivo* (42). Prav tako številni rastlinski izvlečki, med njimi izvlečki origana (*Origanum vulgare*), aloe vere (*Aloe vera*) in murve (*Morus alba*), po različnih poteh zavirajo melanogenezo in pripomorejo k bolj svetli in enakomerno pigmentirani koži (41).

3.1.6 Aktivne sestavine s protivnetnim delovanjem

Onesnaževala sprožijo vnetno kaskadno reakcijo v koži, zato je smiselna uporaba kozmetično aktivnih sestavin, ki

omilijo znake kožnega vnetja, rdečine in nenazadnje staranja kože pod vplivom vnetnih mediatorjev. Kim in sod. so naredili pregled izvlečkov alg s protivnetnim delovanjem glede na mehanizem delovanja (39), Binic in sod. pa povzeli rastlinske izvlečke (41). Protivnetno delovanje je pogosto pridruženo antioksidativnemu delovanju, npr. v primeru izvlečka zelenega čaja (*C. sinensis*) (43) ali olja semen maline (*Rubus idaeus*) (44).

3.1.7 Sestavine za podporo mikrobiote kože

Zaradi vse večjega zavedanja o pomenu zdrave mikrobiote kože se intenzivno razvija področje kozmetičnih izdelkov, ki so namenjeni ohranjanju njenega ravnovesja (19). V ta namen proučujejo prebiotike (spodbujajo rast zdrave kožne mikrobiote), probiotike (sevi koži koristnih mikroorganizmov) in postbiotike (izvlečki in lizati probiotičnih sevov). Dokazano pozitivne učinke na kožo imajo npr. postbiotiki, pridobljeni iz rodov *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* in *Streptococcus*. Slednji zavirajo kolonizacijo površine kože z znanim patogenom *Staphylococcus aureus*, ki ima potrjeno vlogo v patogenezi atopijskega dermatitisa. Nenazadnje lahko z uporabo probiotikov oz. njihovih produktov dosežemo tudi antioksidativne učinke na kožo, saj nekateri sevi izražajo npr. encim superoksid dismutazo in glutation (45).

Izven okvirjev izbire ustrezne kozmetično aktivne sestavine ali njihove kombinacije, so izzivi pri formuliranju kozmetičnega izdelka za zaščito kože pred onesnaženostjo večplastni. Z ene strani so pogojeni z vrsto onesnaževala in stopnjo onesnaženosti, po drugi strani s tipom kože, tudi z ozirom na etnično pripadnost, in njenim stanjem ter nena zadnje s pričakovanji posameznika. Zaznavna je tudi vrzel med sicer visoko zaskrbljenostjo potrošnikov glede okoljskih onesnaževal in dvomom, da lahko s tovrstnimi kozmetičnimi izdelki učinkovito zaščitijo kožo. Prav tako je pri izdelkih za zaščito pred onesnaženostjo na kitajskem trgu v splošnem bolj poudarjen učinek hidratacije in beljenja kože, na japonskem pa zaščita pred soncem ter posvetlitveni in vlažilni učinek. Na področju Evrope in Severne Amerike prednjačijo izdelki proti staranju, s protivnetnim in regenerativnim delovanjem, navadno z visoko vsebnostjo antioksidantov in vitaminov. Tako je razumljivo, da je funkcija zaščite pred onesnaženostjo okolja pogosto pridružena kozmetičnim izdelkom, katerih primarna vloga je učinek proti staranju ali zaščita pred soncem, posvetlitev in vlažilna nega kože (35). Smernice za izbiro kozmetičnega izdelka za zaščito pred onesnaženostjo glede na tip in stanje kože, ki z določenimi nastavki nakazujejo na personaliziran pristop izbire kozmetičnega izdelka, so predstavljene v preglednici 1.

Preglednica 1: Smernice za formuliranje kozmetičnih izdelkov za zaščito pred onesnaženostjo glede na tip/stanje kože; povzeto po (35).

Table 1: Guidelines for formulating anti-pollution cosmetic products in relation to skin types/conditions; adapted from (35).

Tip/stanje kože	Formulacijski pristopi
Utrujena ali mastna koža	Globinsko čiščenje, piling, uporaba polimerov, ki tvorijo dodaten zaščitni film na površini kože in/ali odbijajo prašne delce
Suha in poškodovana koža	Nadomeščanje/obnova medceličnih lipidov rožene plasti, krepitev kožne bariere
Izrazito suha, hrapava koža	Izboljšanje hidracije kože, zmanjšanje transepidermalne izgube vode, nadomeščanje sestavin naravnega vlažilnega dejavnika
Koža z vidnimi znaki staranja: gubami, drobnimi linijami, izgubo volumna	Preprečevanje nastanka radikalov, uporaba antioksidantov in kelatorjev
Neenakomerno pigmentirana koža	Kontrola biosinteze melanina (inhibicija tirozinaze), regulacija prenosa melanosomov
Zrela, manj čvrsta koža	Stimuliranje biosinteze kolagena/elastina, preprečevanje razgradnje proteinov
Pordela, občutljiva, vnetja kože z aknami	Uporaba snovi s protivnetnim/pomirjujočim delovanjem

4 VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI IZDELKOV ZA ZAŠČITO KOŽE PRED OKOLJSKIMI ONESNAŽEVALI

Dandanes so na voljo številni izdelki z navedbami za zaščito kože pred okoljskimi onesnaževali. Njihovo število samo še narašča, pri tem pa se postavlja vprašanje glede učinkovitosti in vrednotenja le-te. Izpostavljenost kože onesnaženemu okolju se odraža v spremenjeni sestavi in oksidaciji lipidov in proteinov, spremembi pH vrednosti in izločanju sebuma ter prisotnosti mediatorjev vnetja in oksidativnega stresa. Omenjene spremembe pogosto uporabljajo kot kazalnike za vrednotenje oglaševalskih navedb oz. učinkovitosti izdelkov. Vrednotenje učinkovitosti zahteva poglobljeno poznavanje mehanizmov delovanja posameznega onesnaževala ter njegovih (značilnih in merljivih) učinkov na koži. Na voljo sicer ni enotnega standardiziranega testa kot tudi ne soglasja, kateri kazalnik(i) so najbolj relevantni. Vsekakor pa je treba pri označevanju ter oglaševanju slediti Uredbi EU 655/2013, katere skupna merila zajemajo navedbe o skladnosti izdelka z zakonodajo, verodostojnosti, dokaznem gradivu o delovanju kozmetičnega izdelka, odkritosti, pravičnosti in ozaveščenega odločanja (46, 47).

4.1 VREDNOTENJE *IN VIVO*

Vrednotenje zaščite kože pred okoljskimi onesnaževali *in vivo* izvajamo na prostovoljcih, pogosto so v testiranju vklju-

čene osebe, ki so že sicer bolj izpostavljene onesnaževalom, tj. živijo na območjih z visoko stopnjo onesnaženosti ali so kadilci. Testiranje v večini primerov zahteva nanos zmesi onesnaževal na kožo prostovoljcev, zato je zahtevana predhodna pozitivna ocena etične sprejemljivosti poteka raziskave. Za oceno stanja kože uporabljamo neinvazivne metode. Tako je npr. zmes sebuma, prsti in onesnaževal na osnovi ogljikovih delcev, t. i. »Sebollution«, namenjena vrednotenju čistilnega učinka formulacij. Pri tem vrednotimo fotografije, ki so zajete pred in po nanosu zmesi ter po čiščenju s testiranim izdelkom. Meritve transepidermalne izgube vode omogočajo vrednotenje barierne funkcije kože, medtem ko za oceno draženja kože vrednotimo barvo kože preko kromometričnih parametrov. Zaščitni učinek izdelkov proti posledicam cigaretnega dima lahko ovrednotimo s spremljanjem tvorbe skvalen hidroperoksida in malondialdehida kot kazalnikov oksidativnega stresa kože, njuna vsebnost se namreč značilno poveša tekom lipidne peroksidacije. Prostovoljci najprej nanesejo zaščitni izdelek, po izpostavitvi cigaretnemu dimu pa omenjena kazalnika določimo v vzorcu odvzetega sebuma s površine kože. Tako pridobljeni podatki so zanesljivi in dober odraz realnega stanja, ne omogočajo pa razumevanja dogodkov na molekularni ravni. Glavna omejitev je ustrezna interpretacija rezultatov zaradi omejenega števila vključenih prostovoljcev in visoke interindividualne variabilnosti kožnih parametrov (18).

4.2 VREDNOTENJE *IN VITRO*

Vrednotenje *in vitro* ima prednost nadzorovanih pogojev eksperimenta ter omogoča razumevanje delovanja ones-

naževal na ravni celičnih mehanizmov, sta pa razlaga rezultatov in korelacija s sistemom *in vivo* zahtevni. Vrednotenje *in vitro* najpogosteje izvajamo na enoplastnih celičnih linijah keratinocitov in fibroblastov, na rekonstruiranih človeških kožnih modelih ali izolirani človeški koži (pridobljeni npr. po plastičnih operacijah). Izbrani model izpostavimo zmesi onesnaževal, ozonu ali UV-sevanju. Glavna pomanjkljivost je odsotnost klinične slike. Tako za oceno škodljivega učinka onesnaževal uporabljamo različne celične parametre, npr. določanje sproščenih interlevkinov (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8), prostaglandinov (PGE2) ali TNF- α v supernatantu s pomočjo ELISE in/ali vrednotenje citotoksičnost s testi celične proliferacije, npr. test aktivnosti mitohondrijske dehidrogenaze (MTT/MTS test), oz. izgube integritete celične membrane (npr. sproščanje encima laktat dehidrogenaze iz celic s poškodovano membrano (test LDH). Zelo pogosto vrednotimo nastanek radikalov oz. sposobnost antioksidativne zaščite po izpostavljenosti onesnaževalom oz. antioksidantom (npr. z metodo FRAP) ali oceno kožne integritete z določanjem strukturnih proteinov (prenos Western), meritvami upornosti na celičnih linijah ali celo *ex vivo* z določanjem malondialdehida kot kazalnika lipidne peroksidacije ali vsebnosti težkih kovin v vzorcih rožene plasti, odvzetih s tehniko *tape-stripping*. Možno je tudi proučevanje na ravni izražanja genov z metodo RT-qPCR za npr. interlevkine ali CYP1B1, ki je povezan z aktivacijo AhR, ali za proteine, pomembne za strukturno integriteto kože (kolagen, elastin, metaloproteaze) (18).

5 SKLEP

Onesnaženost okolja ima izreden vpliv na kakovost življenja in zdravje posameznika. Tako je razumljiv velik (tržni) potencial kozmetičnih izdelkov za zaščito kože zaradi neposredne in stalne izpostavljenosti škodljivim vplivom okoljskih onesnaževal. Pristopi za zaščito kože so različni, v prvi vrsti je to preprečevanje odlaganja trdnih delcev oz. njihove penetracije v kožo. Zaščitna vloga pred onesnaženostjo okolja je pogosto pridružena kozmetičnim izdelkom, katerih primarna vloga je učinek proti staranju ali zaščita pred soncem, posvetlitev in vlažilna nega kože. Pri tem je velik podarek na sestavinah naravnega izvora, kar je v skladu z naraščajočim segmentom naravne kozmetike, ki je po mnenju uporabnikov kože in okolju bolj prijazna. Gledano v

luči onesnaženosti okolja, ko se zdi problem na globalni ravni na trenutke nerešljiv, so (kozmetični) izdelki za zaščito kože več kot zgolj trend, so realnost, ki (žal) ostaja.

6 FINANCIRANJE

Delo je bilo izvedeno v sklopu programa ARRS P1-0189 in projekta ARRS L4-4564.

7 LITERATURA:

1. World Health Organization. *Ambient Air Pollution: A Global Assessment of Exposure and Burden of Disease*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016; pp. 1–131.
2. World Health Organization. *Air pollution*. [cited 2023 January 31]. Available from: https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab_1
3. Hendricks AJ, Eichenfield LF, Shi VY. The impact of airborne pollution on atopic dermatitis: a literature review. *Br J Dermatol*. 2020;183:16-23.
4. Mancebo SE, Wang SQ. Recognizing the impact of ambient air pollution on the skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29(12):2326-32.
5. World Health Organization. *Ambient air pollution: Health impacts 2018*. <https://www.who.int/airpollution/ambient/healthimpacts/en/>. WH O 2018
6. Lee WS, Lee KS, Lee S, Sung M, Lee SJ, Jee HM, et al. Home Remodeling and Food Allergy Interact Synergistically to Increase the Risk of Atopic Dermatitis. *BioMed Res Int*. 2017;2017:3793679.
7. Kim JK, Kim HJ, Lim DH, Lee YK, Kim JH: Effects of Indoor Air Pollutants on Atopic Dermatitis. *Int J Environ Res and Public Health*. 2016;13.
8. REPUBLIKA SLOVENIJA GOV.SI [Internet]. *Obstojna organska onesnaževala*. [cited 2022 November 22]. Available from: <https://www.gov.si teme/obstojna-organska-onesnazevala/>
9. Uredba (EU) 2019/1021 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 20. junija 2019 o obstojnih organskih onesnaževalih (prenovitev) (Besedilo velja za EGP.) (2019/1021)).
10. NIJZ [Internet]. *Dioksini, furani in PCB v živilih oziroma hrani*. [cited 2022 November 22]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/dioksini-furani-in-pcb-v-zivilih-ozioroma-hrani>
11. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *BioMed Res Int*. 2019;2019:2450605.
12. Oh I, Lee J, Ahn K, Kim J, Kim Y-M, Sim CS, Kim Y. Association between particulate matter concentration and symptoms of atopic dermatitis in children living in an industrial urban area of South Korea. *Environ Res*. 2018;160:462-8.

13. Jin SP, Li Z, Choi EK et al. Urban particulate matter in air pollution penetrates into the barrier-disrupted skin and produces ROS-dependent cutaneous inflammatory response in vivo. *J Dermatol Sci*. 2018;91:175-83.
14. Kim HJ, Bae IH, Son ED, Cha N, Na HW, et al. Transcriptome analysis of airborne PM2.5-induced detrimental effects on human keratinocytes. *Toxicol Lett*. 2017;273:26-35.
15. Okolje.info [Internet]. Trdni delci (PM10 in PM2.5). [cited 2022 November 22]. Available from: <http://www.okolje.info/index.php/kakovost-zraka/trdni-delci>
16. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut*. 2008;151:362-7.
17. Kirinčič S. Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH) v hrani in njihov vpliv na zdravje. eNBOZ, 2015.
18. Rembiesa J, Ruzgas T, Engblom J, Holefors A. The Impact of Pollution on Skin and Proper Efficacy Testing for Anti-Pollution Claims. *Cosmetics*. 2018;5:4.
19. Kocbek P. Mikrobiota zdrave kože – zapostavljena zaščitna bariera. *Farm vest*. 2021;4:242-8.
20. Prescott SL, Larcombe DL, Logan AC, West C. et al. The skin microbiome: Impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J*. 2017;10:29.
21. Ray PD, Huang BW, Tsuiji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. 2012; 24:981-90.
22. Osredkar J. Oksidativni stres. *Zdrav Vestn*. 2012; 81:393-406.
23. Lefebvre MA, Pham DM, Boussouira B et al. Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: a multicentre study in Mexico. *Int J Cosm Sci*. 2015;37:329-38.
24. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules*. 2015;5:545-89.
25. Stejskalova L, Dvorak Z, Pavek P. Endogenous and Exogenous Ligands of Aryl Hydrocarbon Receptor: Current State of Art. *Curr Drug Metab*. 2011;12(2):198-212.
26. Napolitano M, Patruno C. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) a possible target for the treatment of skin disease. *Med Hypotheses*. 2018;116:96-100.
27. Kim HO, Kim JH, Chung BY, Choi MG, Park CW. Increased expression of the aryl hydrocarbon receptor in patients with chronic inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol*. 2014;23:278-81
28. Merches K, Haarmann-Stemmann T, Weighardt H, Krutmann J, Esser C. Ch. AHR in the skin: From the mediator of chloracne to a therapeutic panacea? *Curr Opin Toxicol*. 2017;2:79-86.
29. Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular Basis of Tobacco Smoke-Induced Premature Skin Aging. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009;14: 53-5.
30. Choi H, Shin DW, Kim W et al. Asian dust storm particles induce a broad toxicological transcriptional program in human epidermal keratinocytes. *Toxicol Lett*. 2011;200:92-9.
31. Portugal-Cohen M, Oron M, Cohen D, Ma'or Z. Antipollution skin protection – A new paradigm and its demonstration on two active compounds. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:185-93.
32. Li Q, Kang Z, Jiang S, Zhao J, Yan S, Xu F, et al. Effects of ambient fine particles PM2.5 on human HaCaT cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:72.
33. Kim SY, Sim S, Choi HG. Atopic dermatitis is associated with active and passive cigarette smoking in adolescents. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187453.
34. Future Market Insight [Internet]. Anti-Pollution Skin Care Products Market. [updated 2021 September; cited 2022 December 23]. Available from: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/anti-pollution-skin-care-products-market>
35. Mistry N. Guidelines for Formulating Anti-Pollution Products. *Cosmetics*. 2017;4(57).
36. Juliano C, Magrini GA. Cosmetic Functional Ingredients from Botanical Sources for Anti-Pollution Skincare Products. *Cosmetics* 2018;5(1):19.
37. Future Market Insight [Internet]. Anti-pollution Ingredients Market. [updated 2022 July; cited 2022 December 23]. Available from: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/anti-pollution-ingredients-market>.
38. Oh MJ, Cho YH, Cha SY, Lee EO, Kim JW, Kim SK, et al. Novel phytoceramides containing fatty acids of diverse chain lengths are better than a single C18-ceramide N-stearoyl phytosphingosine to improve the physiological properties of human stratum corneum. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;13(10):363-71.
39. Kim JH, Lee J-E, Kim KH, Kang NJ. Beneficial Effects of Marine Algae-Derived Carbohydrates for Skin Health. *Mar Drugs*. 2018 Nov;16(11):459.
40. Wang J, Jin W, Hou Y, Niu X, Zhang H, Zhang Q. Chemical composition and moisture-absorption/retention ability of polysaccharides extracted from five algae. *Int J Biol Macromol*. 2013; 57:26-29.
41. Binic I, Lazarevic V, Ljubenovic M, Mojsa J, Sokolovic D. Skin ageing: natural weapons and strategies. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:827248.
42. Fitton JH, Dell'acqua G, Gardiner V, Karpinić S, Stringer DN, Davis E. Topical Benefits of Two Fucoidan-Rich Extracts from Marine Macroalgae. *Cosmetics*. 2015;2(2):66-81.
43. Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol*. 2000 Aug; 136(8):989-94.
44. Ispiryan A, Viškelis J, Viškelis P. Red Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Seed Oil: A Review. *Plants* 2021, 10, 944.
45. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AJ et al. Topical probiotics: the unknowns behind their rising popularity. *Dermatol Online J*. 2019;25.
46. Critical Catalyst [Internet]. "Anti-pollution" claims in cosmetic products. [updated 2020 August 3; cited 2022 December 12]. Available from: <https://criticalcatalyst.com/anti-pollution-claims-in-cosmetic-products/>
47. EUR-Lex [Internet]. UREDBA KOMISIJE (EU) št. 655/2013 z dne 10. julija 2013 o določitvi skupnih meril za utemeljitev navedb, uporabljenih v zvezi s kozmetičnimi izdelki. [cited 2022 December 7]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX%3A32013R0655>