

RESVERATROL V KOZMETIKI IN DERMATOLOGIJI

RESVERATROL IN SKINCARE AND DERMATOLOGY

AVTORICI / AUTHORS:

asist. dr. Katarina Bolko Seljak, mag. farm.
prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mirjana.gasperlin@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Resveratrol je molekula, ki buri strokovno in laično javnost že 30 let. Leta 1992 sta raziskovalca Renaud in de Lorgeril predstavila t. i. »francoski paradoks«, tezo, ki povezuje nizko pojavnost koronarne bolezni z zmernim uživanjem rdečega vina, kljub visokemu vnosu nasičenih maščob (1). To je vodilo v identifikacijo polifenolov v vinu, med katerimi prevladuje resveratrol. Poznavanje molekule resveratrola sicer sega v leto 1940, ko so ga prvič izolirali iz vrste čmerike (*Veratrum grandiflorum*) (2).

»Francoskemu paradoksu« so sledila leta številčnih raziskav resveratrola kot prehranskega dopolnila z antioksidativnim učinkom. Žal med njimi ni bilo veliko kliničnih raziskav, ki bi potrjevale ugodne učinke resveratrola. Razlog je verjetno tudi v njegovi slabi topnosti ter obsežnem predsistemskem metabolizmu, ki imata za posledico biološko uporabnost pod

POVZETEK

V zadnjem času se uporaba resveratrola v kozmetiki in dermatologiji pomembno povečuje, pri čemer izrabljamo njegovo antioksidativno aktivnost in sposobnost prehajanja kožne bariere. Tako odkrivamo prej neznan prednosti njegove uporabe na koži, ki so posledica antioksidativnega, protivnetnega, regenerativnega, protirakavega in protimikrobnega delovanja te molekule. V prihodnosti zato pričakujemo na tržišču več kozmetike z resveratrolom, namenjene starajoči koži, nečisti koži, regeneraciji kože in koži z motnjami v pigmentaciji. Napredku navkljub pa na znanstvenem področju obstaja pomanjkanje raziskav *in vivo*, ki bi pomagale določiti optimalno koncentracijo resveratrola v dermokozmetiki in formulacijo zanj z najboljšim razmerjem med učinkovitostjo in varnostjo.

KLJUČNE BESEDE:

kozmetika, koža, resveratrol, staranje

ABSTRACT

We have been facing an increase in the use of resveratrol as an ingredient in skincare and dermatology, utilising its antioxidative activity and ability to penetrate the skin barrier. This has enabled the discovery of the previously unknown benefits of its dermal use, caused by the antioxidative, anti-inflammatory, regenerative, anti-cancer and antimicrobial activity of this molecule. In the future, more resveratrol-based skincare is thus expected on the market, intended for ageing skin, unclear skin, skin regeneration and skin with pigmentation disorders. Despite the progress, there has been a lack of *in vivo* studies in the scientific field that would help in the determination of the optimal concentration of resveratrol in dermocosmetics and its formulation with the optimal ratio between effectiveness and safety.

KEY WORDS:

ageing, resveratrol, skin, skincare

1 % (3). V zadnjih letih se je zato pozornost usmerila na uporabo resveratrola v kozmetiki in dermalnih pripravkih, pri čemer izkoriščamo njegovo sposobnost prehajanja kože. V kozmetiki resveratrol najdemo običajno v koncentraciji do 5 %, pri čemer je največkrat v obliki samostojne sestavine ali kot sestavina izvlečka vinske trte (*Vitis vinifera*) (slika 1). Z



molekulska masa 228,25 Da in porazdelitvenim koeficientom log P (n-oktanol/voda), ki znaša 3,32, je resveratrol dober kandidat za prehajanje kožne bariere; slednjo prehaja v večji meri, če je vgrajen v vodnem mediju v primerjavi z lipofilnim medijem. V splošnem velja resveratrol za varno sestavino dermokozmetičnih izdelkov, pri čemer ga uporabljamo v koncentracijah od nekaj % (dodan kot antioksidant) do 2 % (dodan z namenom posvetlitvenega ali »anti-age« delovanja).

Žal je resveratrol, kot je značilno tudi za druge antioksidante, kemijsko nestabilna spojina. Pod vplivom UV-svetlobe namreč pride do izomerizacije *trans*-resveratrola v *cis*-resveratrol. Veliko avtorjev navaja, da je *trans*-resveratrol biološko aktivni izomer, vendar zaradi nestabilnosti in težje izolacije najdemo veliko manj raziskav o učinkih *cis*-izomera. Iz rezultatov obstoječih raziskav sklepamo na primerljivo antioksidativno delovanje *trans*-resveratrola in njegovega *cis*-izomera (4).

Da bi izboljšali stabilnost resveratrola in njegovo prehajanje kože, so raziskali tudi njegove lipofilne derivate, kot so resveratril triacetat, resveratril triglikolat, resveratril butirat, resveratril izobutirat, resveratril palmitoat, resveratril acetat in resveratril diacetat. S tehnološkega vidika pa lahko izboljšano dostavo resveratrola v oz. skozi kožo dosežemo z njegovim formuliranjem v mikroemulzije, mikrokapsule ali nanokapsule (5, 6).

2 UČINKI RESVERATROLA NA KOŽI

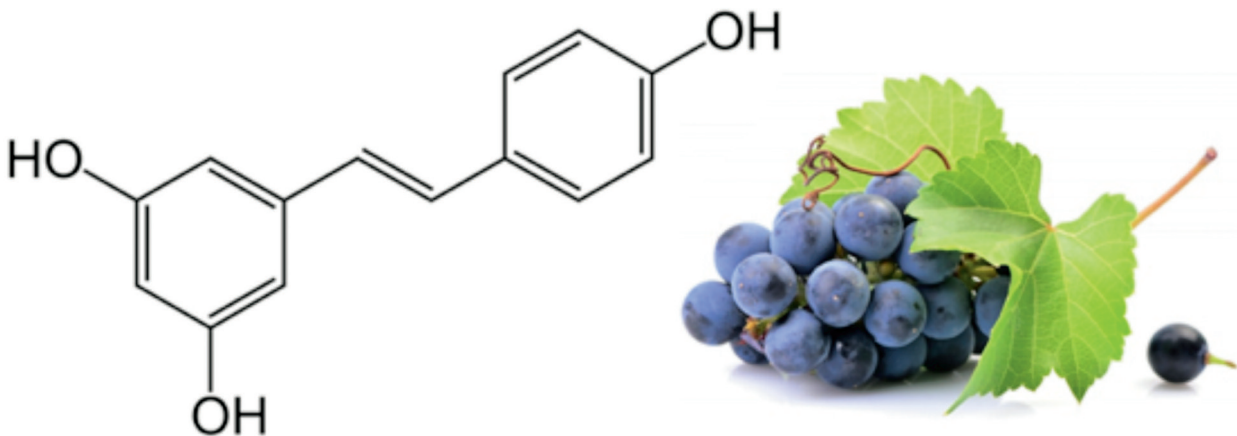
Antioksidanti, še posebej vitamina E in C, so v kozmetiki široko zastopani že vrsto let, saj zavirajo procese lipidne

(per)oksidacije, pa tudi oksidacije proteinov. Pri tem je bila antioksidativna aktivnost resveratrola (95 %) dokazano višja od antioksidativne aktivnosti vitamina E (65 %) in vitamina C (37 %). Rezultati testov antioksidativne učinkovitosti *in vitro* so tudi pokazali, da ima resveratrol 17-krat močnejšo antioksidativno aktivnost od idebenona (sinteznega analoga koencima Q₁₀). Obenem njegova sposobnost lovljenja peroksilnih radikalov presega sposobnosti vrste drugih naravnih antioksidantov, kot so katehin, epikatehin, galokatehin, galna in elagna kislina (5).

Kljub velikemu številu raziskav o učinku resveratrola na človeški organizem pa mehanizma njegovega delovanja na koži po kozmetični oz. dermatološki aplikaciji še niso podrobno opisali. V članku se bomo zato osredotočili na pregled literature o učinku resveratrola po nanosu na kožo (slika 2).

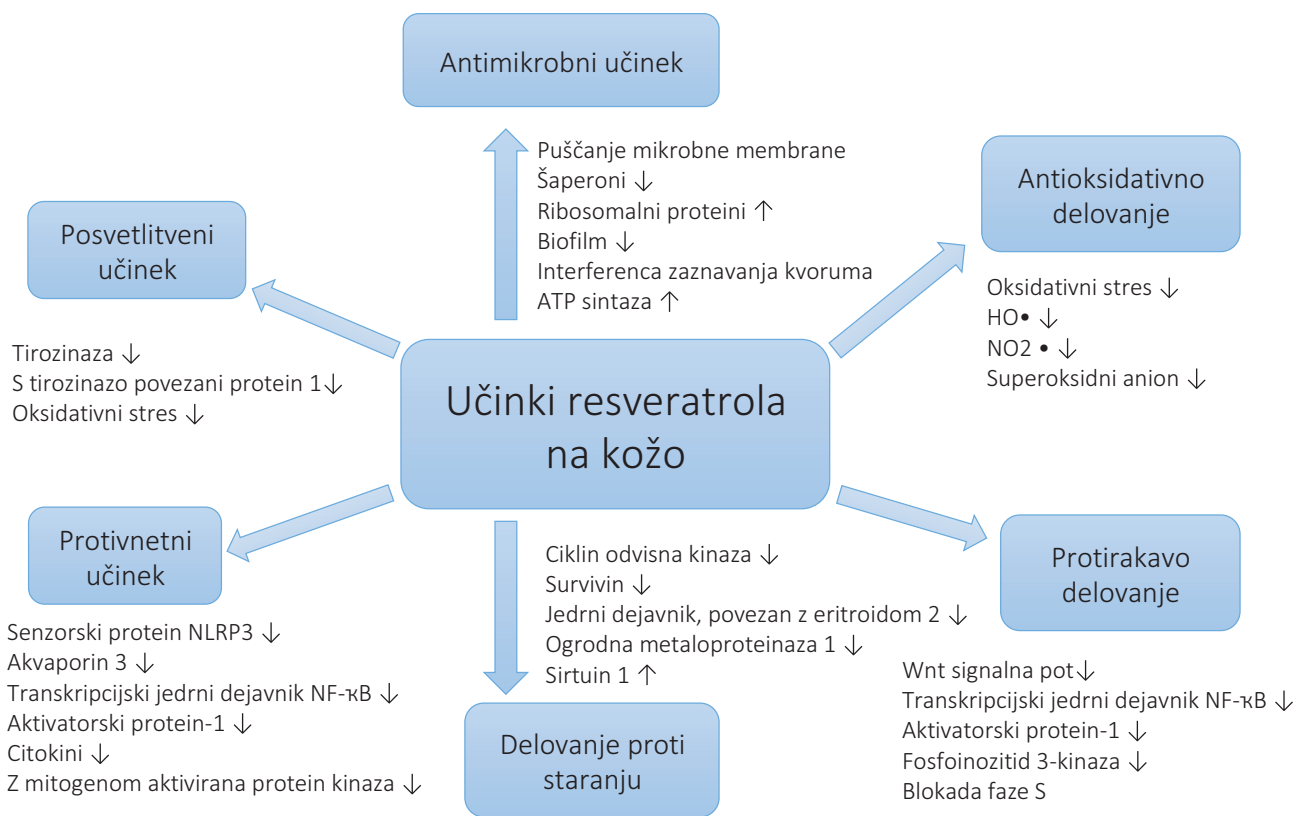
2.1 ZAVIRANJE PROCESA STARANJA KOŽE

Staranje kože je lahko posledica notranjih ali intrinzičnih (genetskih) dejavnikov ali pa izpostavljenosti zunanjim ali ekstrinzičnim (okoljskim) dejavnikom. Intrinzično oz. kronološko staranje je počasen kronološki proces, med katerim pride do nastanka gub, motenj v pigmentaciji, zmanjšane elastičnosti in izgube tonusa kože. Ekstrinzično staranje sproži izpostavljenost UV-žarkom, kajenju in onesnaženemu zraku ali pa je posledica neustrezne prehrane. Kot posledica UV-sevanja, cigaretne dima in toksinov nastajajo radikali. Antioksidanti, med katere uvrščamo tudi resveratrol, imajo sposobnost doniranja vodikovega atoma



Slika 1: Molekula *trans*-resveratrola (levo) in plod vinske trte (desno; vir slike: Freepik).

Figure 1: The molecule of *trans*-resveratrol (left) and fruit of the grape vine (right; photo: Freepik).



Slika 2: Možne poti delovanja resveratrola na koži.

Figure 2: Possible paths of resveratrol effects on the skin.

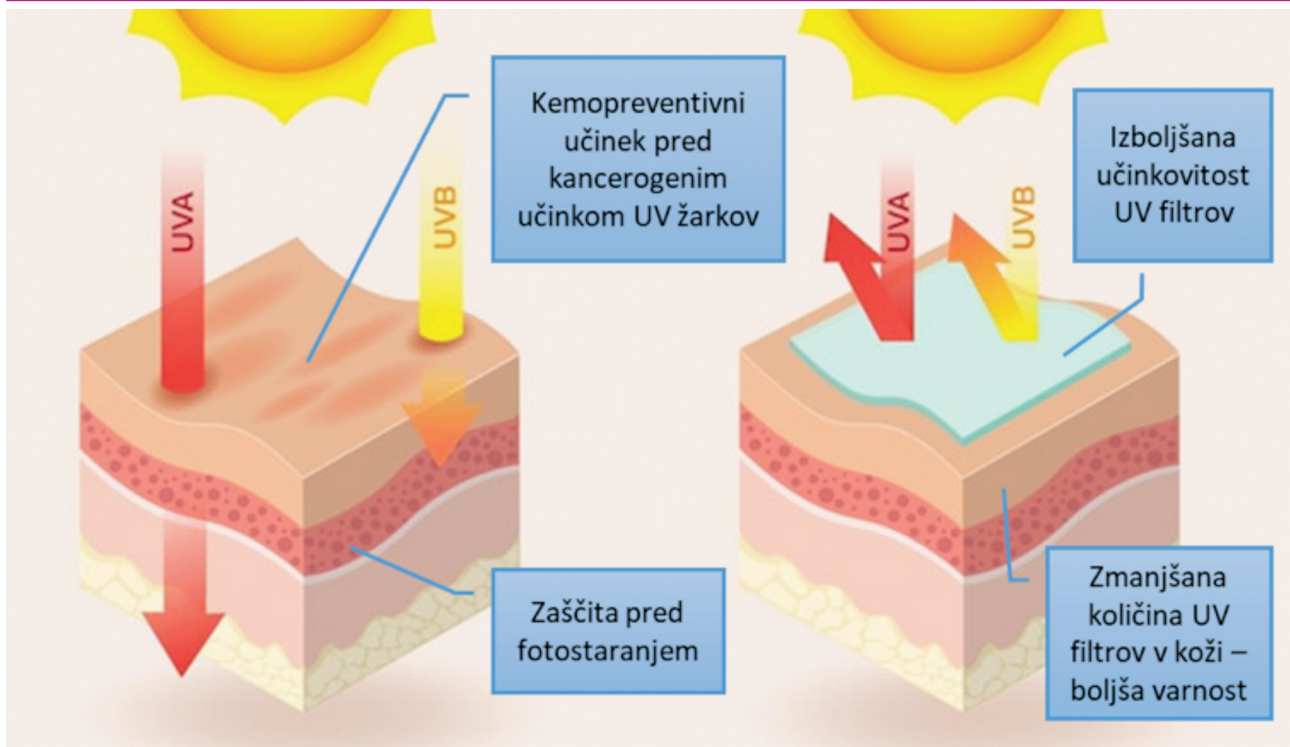
ali elektrona. Na ta način reducirajo radikale, ki nastanejo v koži zaradi izpostavljenosti oksidativnemu stresu (7).

Sirtuin je encim, ki ima pomembno vlogo pri vitalnosti, regeneraciji in odpornosti človeških celic, s starostjo pa se njegova aktivnost znižuje. Resveratrol izkazuje sposobnost aktivacije sirtuina in s tem upočasnjuje tudi proces intrinzičnega staranja (8). Med mehanizme staranja kože spada tudi proces glikacije, s katerim označujemo vezavo glukoze na makromolekule. Na ravni kože glikacija še posebej negativno vpliva na kolagenska in elastinska vlakna. Z uporabo 3D modelov kože so dokazali, da z nanosom resveratrola lahko popravimo posledice glikacije na fibroblaste v koži (9).

12-tedenska klinična raziskava na 55 osebah ženskega spola med 40. in 60. letom je pokazala, da uporaba nočne kreme z resveratrolom (1 %), baikalinom (0,5 %) in vitaminom E (1 %) lahko omeji negativne spremembe kože zaradi fotostaranja (10). Pri tem je prišlo do povečanja debeline kože za 18,9 %, kar je pozitivno vplivalo na čvrstost in elastičnost kože, glajenje drobnih gubic in zmanjšanje nee-

nakomerne obarvanosti kože. Sestavine kreme so preko zmanjšanja izražanja vaskularnega endotelijskega rastnega dejavnika A (VEGFA) pripomogle k manjši vaskularni permeabilnosti; na ta način je prišlo do zmanjšanja rdečine in vnetja kože. Poleg tega so po uporabi omenjene kreme zaznali tudi manjše rahlo povečanje biosinteze kolagena tipa III. Resveratrol zmanjša tudi izražanje transkripcijskih dejavnikov AP1 in NF-κB, kar upočasni tako razgradnjo kolagena in elastina v koži kot kožne vnetne procese. V raziskavi *in vivo* na 22 prostovoljcih so tako po nanosu emulzije z 2 % resveratrola (osem tednov, enkrat dnevno) zaznali povečanje elastičnosti in gostote kože (11).

Tudi na podganji koži po kemičnem pilingu so po 16 dneh nanosa kreme z 0,7 % trans-resveratrola zaznali povečanje sinteze kolagena, kar je ugodno vplivalo na debelino usnjice in povrhnjice (12). Ferzli in sod. pa so na 16 prostovoljcih pokazali, da formulacija z resveratrolom, polifenoli zelenega čaja in kofeinom varno zmanjša rdečino obraza po 8 do 12 tednih dnevne uporabe, a žal niso navedli deleža aktivnih sestavin v proučevani kremi (13).



Slika 3: Neposredni vpliv resveratrola na fotostaranje kože (levo) in kot sestavine v kozmetiki za zaščito pred UV-žarki (desno).
 Figure 3: Direct effect of resveratrol on photoaging skin (left) and as an ingredient in UV-protecting skincare (right).

Prav zaviralni učinek resveratrola na vnetne procese naj bi bil odgovoren za njegovo sposobnost zmanjšanja gub, nastalih kot posledica izpostavitve kože žarkom UVB (14), pri čemer so *in vitro* dokazali njegovo zaščitno delovanje na keratinocite, ki so bili izpostavljeni tako žarkom UVA (15,16) kot UVB (17).

Nanos resveratrola na kožo, izpostavljeno UV-žarkom pa ima še druge učinke (slika 3). Tako dodatek resveratrola v kombinaciji z beta-karotenom v kremo z UV-zaščito izboljša fotostabilnost UV-filtrov in zmanjša njihovo prodiranje v roženo plast in epidermis. Slednje je pomembno za varnost zaščitnih krem, še posebej v primeru uporabe UV-filtrov, ki lahko pri posameznikih povzročajo fotoalergije ali kožne dermatitise. Resveratrol spodbuja tudi nastanek avtofagocitov, ki so odgovorni za odstranitev nenormalnih celic v telesu in s tem tudi v koži (18, 19).

Resveratrol zaradi svoje podobnosti z molekulo dietilstilbestrola izkazuje tudi veliko afiniteto do α -tipa estrogenih receptorjev. Preko vezave na te receptorje tako pozitivno vpliva na sintezo kolagena v fibroblastih, hkrati pa zavira encim kolagenazo in je tudi zato zanimiv kandidat za kozmetično aktivno sestavino v »anti-age« kozmetiki (20, 21).

2.2 PROTIRAKAVO DELOVANJE

Kožni rak je najpogostejša rakava bolezen pri ljudeh. Med pomembne dejavnike tveganja za pojav kožnega raka spada izpostavljenost UV-žarkom. Nanos resveratrola na kožo ima tako lahko protirakavo delovanje posredno zaradi njegovega zaščitnega delovanja pri izpostavitvi kože UV-sevanju (22, 23). Dodatno pa zaradi ciljanja številnih signalnih poti vpliva na procesa apoptoze in avtofagije, ki sta glavna načina smrti rakavih celic. Izkazuje tudi antiangiogeno delovanje na rakave celice ter na ta način zavira proces metastaze. Protirakavo delovanje resveratrola so dokazali *in vitro* na celicah melanoma (24), nimamo pa še raziskav *in vivo*.

2.3 POSVETLITVENO DELOVANJE

Kozmetično aktivne sestavine za posvetlitev preko različnih mehanizmov zavirajo melanogenezo – biokemični proces sinteze melanina v koži. Za resveratrol so dokazali, da vpliva na posttranskripcijsko regulacijo genov, ki sodelujejo v melanogenezi. Zavira mRNA izražanje tirozinaze, s tirozinazo povezanih proteinov 1 in 2, transkripcijskega dejavnika

mikroftalmije in DOPAkrom tautomeraze v človeških melanocitih. Vsi ti dejavniki so vključeni v procesu melanogeneze (25, 26).

V raziskavah na živalih in ljudeh je dermalni nanos 1 % resveratrola dokazano zmanjšal pigmentacijo kože zaradi izpostavljenosti UV-žarkom (27). Posvetlitveni učinek so dokazali tudi za številne analoge resveratrola, kot so resveratril triacetat, resveratril tioglikolat in oksiresveratrol (26). Pomemben pomislek pri uporabi resveratrola v posvetlitvene namene predstavlja njegova varnost. Park in sod. so tako na 3D kožnem modelu (MelanoDerm®) sicer dokazali posvetlitveni učinek resveratrola, a obenem zaznali tudi njegovo toksičnost (28). V prihodnosti bi bilo zato potrebno več raziskav, ki bi omogočile določitev optimalne koncentracije resveratrola za doseganje posvetlitvenih učinkov, tudi v kombinaciji z njegovimi derivati oz. analogi.

2.4 DELOVANJE PROTI AKNAM

Akne (*acne vulgaris*) so zelo pogosta in kronična dermatološka bolezen. Zanje je značilen pojav komedonov, papul in pustul na področjih z aktivnejšim delovanjem lojnic. Obstaja več vzrokov za nastanek aken, a običajno gre za

enega ali kombinacijo naslednjih treh: povečano izločanje sebuma, hiperkeratoza lasnih mešičkov (t. i. epidermalna proliferacija) in pa kolonizacija kože z bakterijo *Cutibacterium acnes*. Resveratrol lahko omejuje pojav aken preko različnih mehanizmov (slika 4), pri čemer med poglavitne spadata protimikrobno delovanje na *Cutibacterium acnes* in zmanjšanje izločanja sebuma (5, 29).

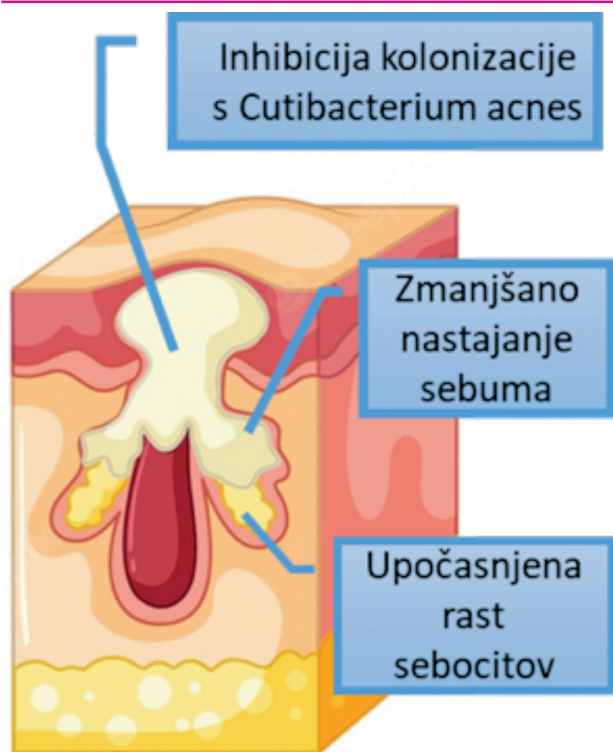
Fabbrocini in sod. so po nanosu hidrogela z resveratrolom (vsebnost slednjega ni bila navedena) na obraz 20 bolnikov z aknami 60 zaporednih dni dokazali zmanjšanje aken v povprečju za 53,75 %, velikosti mikrokomedonov pa za 66,7 % (30). Še posebej spodbudni rezultati omenjene raziskave nakazujejo na primerljivo učinkovitost resveratrola proti aknam v primerjavi z benzoilperoksidom, in sicer brez citotoksičnih učinkov, značilnih za slednjega. V drugi raziskavi na 30 ljudeh, pa so dokazali, da uporaba kreme z resveratrolom v obliki 10-odstotnega izvlečka vinske trte zmanjša videz por po 45 dneh (31).

2.5 CELJENJE RAN IN BRAZGOTIN

Celjenje kože je kompleksen proces, nujen za ohranjanje kožne bariere. Polifenoli so sposobni ta proces pospešiti preko povišanja koncentracije endotelijskih dejavnikov, kar vodi do zoženja robov ran (32). Resveratrol poveča aktivnost vaskularnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF) ter pospeši procese angiogeneze, kar ugodno vpliva na hitrost celjenja ran (33, 34). Žal so večino raziskav *in vivo*, ki so dokazale regenerativni učinek resveratrola na kožo, izvedli le na živalih – podganah ali miših (35).

2.6 PROTIMIKROBNO IN PROTIVNETNO DELOVANJE

Dermalni nanos resveratrola deluje protimikrobno proti številnim sevom bakterij in gliv: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Candida albicans*. Pri tem je bila v raziskavah učinkovitost sterilne fiziološke raztopine z 1 % resveratrola celo boljša v primerjavi s komercialnimi mazili, ki so vsebovala protimikrobne (kloramfenikol) in protiglivične (klotrimazol) učinkovine (36). Na ta način se zmanjša tudi vnetni odziv kože zaradi okužbe. Ta učinek resveratrola je še posebej pomemben ob upoštevanju dejstva, da je koža več kot 90 % bolnikov z atopijskim dermatitisom kolonizirana s *Staphylococcus aureus* (37). Prav razvoj novih pristopov za nego in zdravljenje atopijskega dermatitisa pa je predmet številnih raziskav, saj dandanes uveljavljene učinkovite terapije ob dolgotrajni uporabi kortikosteroidov iz-



Slika 4: Vpliv resveratrola na akne.
Figure 4: Effect of resveratrol on acne.

kazujejo tudi neželene učinke, kot so tanjšanje kože in nastanek strij. Obenem se število bolnikov s to boleznijo iz leta v leto povečuje, še posebej med mladoletno populacijo.

3 ZAKLJUČEK

Številne raziskave nakazujejo na velik potencial resveratrola pri številnih stanjih kože, kot so staranje, poškodbe, brazgotine, hiperpigmentacija in akne. Žal pa je kliničnih raziskav, ki bi neizpodbitno dokazovale učinke resveratrola na koži, zelo malo. V prihodnosti si zato želimo objave rezultatov več raziskav, predvsem kliničnih na ljudeh, ki bi podale jasne smernice o primernih koncentracijah in formulacijah resveratrola v kozmetiki za njegovo učinkovito in varno uporabo na koži in bi nenazadnje omogočale prenos resveratrola kot učinkovine tudi v klinično rabo v dermatologiji.

4 LITERATURA

1. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992 Jun 20;339(8808):1523-6.
2. Takaoka MJ. Of the Phenolic Substances of White Hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loe. fil.). *J Faculty Sci Hokkaido Imperial University*. 1940;3:1-16.
3. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan;1215:9-15.
4. Leischner C, Burkard M, Michel A, Berchtold S, Niessner H, Marongiu L, et al. Comparative Analysis of the Antitumor Activity of Cis- and Trans-Resveratrol in Human Cancer Cells with Different p53 Status. *Molecules*. 2021;26(18):5586.
5. Ratz-Lyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(2):84-90.
6. Seljak KB, Berginc K, Trontelj J, Zvonar A, Kristl A, Gašperlin M. A self-microemulsifying drug delivery system to overcome intestinal resveratrol toxicity and presystemic metabolism. *J Pharm Sci*. 2014 Nov;103(11):3491-500.
7. Davinelli S, Bertoglio JC, Polimeni A, Scapagnini G. Cytoprotective Polyphenols Against Chronological Skin Aging and Cutaneous Photodamage. *Curr Pharm Des*. 2018;24(2):99-105.
8. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors*. 2018 Jan;44(1):36-49.
9. Markiewicz E, Jerome J, Mammone T, Idowu OC. Anti-Glycation and Anti-Aging Properties of Resveratrol Derivatives in the in-vitro 3D Models of Human Skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 May 19;15:911-927.
10. Farris P, Yatskayer M, Chen N, Krol Y, Oresajo C. Evaluation of efficacy and tolerance of a nighttime topical antioxidant containing resveratrol, baicalin, and vitamin e for treatment of mild to moderately photodamaged skin. *J Drugs Dermatol*. 2014 Dec;13(12):1467-72.
11. Brinke A, Janssens-Böcker C, Kerscher M. Skin Anti-Aging Benefits of a 2% Resveratrol Emulsion. *J Cosmet Dermatol Sci Appl*. 2021;11:155-68.
12. Gonçalves G, Barros P, da Silva G, dos Santos E, Minutti A. Formulations Containing Curcumin or Trans-Resveratrol Increase Dermal Thickness in Rats Submitted to Chemical Peeling. *J Cosmet Dermatol Sci Appl*. 2017;7:14-26.
13. Ferzli G, Patel M, Phrsai N, Brody N. Reduction of facial redness with resveratrol added to topical product containing green tea polyphenols and caffeine. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jul 1;12(7):770-4.
14. Subedi L, Lee TH, Wahedi HM, Baek SH, Kim SY. Resveratrol-Enriched Rice Attenuates UVB-ROS-Induced Skin Aging via Downregulation of Inflammatory Cascades. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8379539.
15. Liu Y, Chan F, Sun H, Yan J, Fan D, Zhao D, An J, Zhou D. Resveratrol protects human keratinocytes HaCaT cells from UVA-induced oxidative stress damage by downregulating Keap1 expression. *Eur J Pharmacol*. 2011 Jan 10;650(1):130-7.
16. Chen ML, Li J, Xiao WR, Sun L, Tang H, Wang L, Wu LY, Chen X, Xie HF. Protective effect of resveratrol against oxidative damage of UVA irradiated HaCaT cells. *Jhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Ban*. 2006;31:635-9.
17. Zhou F, Huang X, Pan Y, Cao D, Liu C, Liu Y, Chen A. Resveratrol protects HaCaT cells from ultraviolet B-induced photoaging via upregulation of HSP27 and modulation of mitochondrial caspase-dependent apoptotic pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 May 15;499(3):662-8.
18. Freitas JV, Lopes NP, Gaspar LR. Photostability evaluation of five UV-filters, trans-resveratrol and beta-carotene in sunscreens. *Eur J Pharm Sci*. 2015 Oct 12;78:79-89.
19. Freitas JV, Praça FS, Bentley MV, Gaspar LR. Trans-resveratrol and beta-carotene from sunscreens penetrate viable skin layers and reduce cutaneous penetration of UV-filters. *Int J Pharm*. 2015 Apr 30;484(1-2):131-7.
20. Farris P, Krutmann J, Li YH, McDaniel D, Krol Y. Resveratrol: a unique antioxidant offering a multi-mechanistic approach for treating aging skin. *J Drugs Dermatol*. 2013 Dec;12(12):1389-94.
21. Giardina S, Michelotti A, Zavattini G, Finzi S, Ghisalberti C, Marzatico F. Efficacy study in vitro: assessment of the properties of resveratrol and resveratrol + N-acetyl-cysteine on proliferation and inhibition of collagen activity. *Minerva Ginecol*. 2010;62(3):195-201.
22. Aziz SW, Aziz MH. Protective molecular mechanisms of resveratrol in UVR-induced Skin carcinogenesis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018 Jan;34(1):35-41.
23. Ravikumar P, Katariya M, Patil S, Tatke P, Pillai R. Skin delivery of resveratrol encapsulated lipidic formulation for melanoma chemoprevention. *J Microencapsul*. 2019 Sep;36(6):535-51.
24. Heo JR, Kim SM, Hwang KA, Kang JH, Choi KC. Resveratrol induced reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis, and cell cycle arrest in the A375SM malignant melanoma cell line. *Int J Mol Med*. 2018 Sep;42(3):1427-35.
25. Sheweita SA, El-Masry YM, Zaghoul TI, Mostafa SK, Elgindy NA. Preclinical studies on melanogenesis proteins using a

- resveratrol-nanoformula as a skin whitener. *Int J Biol Macromol*. 2022 Dec 31;223(Pt A):870-81.
26. Boo YC. Human Skin Lightening Efficacy of Resveratrol and Its Analogs: From in Vitro Studies to Cosmetic Applications. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Aug 22;8(9):332.
 27. Lin MH, Hung CF, Sung HC, Yang SC, Yu HP, Fang JY. The bioactivities of resveratrol and its naturally occurring derivatives on skin. *J Food Drug Anal*. 2021 Mar 15;29(1):15-38.
 28. Park J, Park JH, Suh HJ, Lee IC, Koh J, Boo YC. Effects of resveratrol, oxyresveratrol, and their acetylated derivatives on cellular melanogenesis. *Arch Dermatol Res*. 2014 Jul;306(5):475-87.
 29. Szulc-Musioł B, Sarecka-Hujar B. The Use of Micro- and Nanocarriers for Resveratrol Delivery into and across the Skin in Different Skin Diseases-A Literature Review. *Pharmaceutics*. 2021 Mar 26;13(4):451.
 30. Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G, Battimiello V, Fardella N, Iardi G, La Rotonda MI, Longobardi A, Mazzella M, Siano M, Pastore F, De Vita V, Vecchione ML, Ayala F. Resveratrol-containing gel for the treatment of acne vulgaris: a single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Apr 1;12(2):133-41.
 31. Bonato Alves Oliveira L, Oliveira RPD, Oliveira C, Raposo NRB, Brandão MAF, Ferreira ADO, Polonini H. Cosmetic Potential of a Liotropic Liquid Crystal Emulsion Containing Resveratrol. *Cosmetics*. 2017; 4(4):54.
 32. Soleymani S, Iranpanah A, Najafi F, Belwal T, Ramola S, Abbasabadi Z, Momtaz S, Farzaei MH. Implications of grape extract and its nanoformulated bioactive agent resveratrol against skin disorders. *Arch Dermatol Res*. 2019 Oct;311(8):577-88.
 33. Liu Y, Xiong W, Wang CW, Shi JP, Shi ZQ, Zhou JD. Resveratrol promotes skin wound healing by regulating the miR-212/CASP8 axis. *Lab Invest*. 2021 Oct;101(10):1363-70.
 34. Hecker A, Schellnegger M, Hofmann E, Luze H, Nischwitz SP, Kamolz LP, Kotzbeck P. The impact of resveratrol on skin wound healing, scarring, and aging. *Int Wound J*. 2022 Jan;19(1):9-28.
 35. Leis K, Pisanko K, Jundziłł A, Mazur E, Męcińska-Jundziłł K, Witmanowski H. Resveratrol as a factor preventing skin aging and affecting its regeneration. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022 Jun;39(3):439-45.
 36. Shevelev AB, La Porta N, Isakova EP, Martens S, Biryukova YK, Belous AS, Sivokhin DA, Trubnikova EV, Zylkova MV, Belyakova AV, Smirnova MS, Deryabina YI. In Vivo Antimicrobial and Wound-Healing Activity of Resveratrol, Dihydroquercetin, and Dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*. *Pathogens*. 2020 Apr 17;9(4):296.
 37. Ong Peck Y. Recurrent MRSA Skin Infections in Atopic Dermatitis-. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):396-9.

