

ქეთევან გულდედავა¹, ნინო იმნაძე²

რესვერატროლი - კოსმეტოლოგიური და დერმატოლოგიური საშუალებების
შემადგენელი მნიშვნელოვანი კომპონენტი: მიმოხილვა

¹ბიოქიმიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

²ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო
სამედიცინო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.04.28>

KETEVA GULDEDAVA¹, NINO IMNADZE²

RESVERATROL THE MAIN CONSTITUENT OF COSMETOLOGY AND DERMATOLOGICAL
PRODUCTS: REVIEW

¹Department of Biochemistry, TSMU; ²Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry,
TSMU

SUMMARY

Resveratrol is being widely used in dermatology and cosmetology these days. This polyphenolic compound is present in large amounts in red grapes and berries and has a number of scientifically proven beneficial effects on the human body. Those are: a positive effect on the cardiovascular system, lowering the concentration of low-density lipoprotein and the ability to inhibit the cyclooxygenases activity. Additionally, it has anti-proliferative, anti-angiogenic, anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial properties. Its popularity in cosmetology and dermatology is primarily associated with proven ability to easily penetrate the skin barrier and anti-aging activity. It has been shown that formulations with resveratrol can stimulate the proliferation of fibroblasts and contributing to the increase in the concentration of collagen III. Resveratrol has an affinity for the estrogen protein receptors, thereby contributing to the stimulation of collagen types I and II production. Moreover, resveratrol has also antioxidant properties, thus can protect cells against oxidative damage associated with the effects of free radicals and UV radiation on the skin and it slows down the process of photo-aging of the skin. The article reviews literature on the skin care properties of resveratrol and its dermal bioavailability, metabolism and safety of topical application.

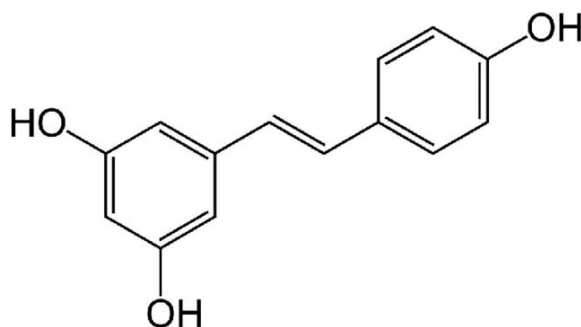
Keywords: Resveratrol, dermatology, cosmetology, polyphenolic compound

შესავალი. რესვერატროლი ფიტოალექსინია, რომელიც სინთეზდება მცენარეებში სტრესისა და სოკოვანი ინფექციების საპასუხოდ. ის ორი იზომერული ფორმის სახით არსებობს: 3,4,5-ტრიჰიდროქსი-ცის-სტილბენი და 3,4,5-ტრიჰიდროქსი-ტრანს-სტილბენი (სურ. 1, 2). ტრანს-ფორმა ბიოლოგიურად აქტიურია. რესვერატროლის ცის-ფორმა მიიღება ტრანს-რესვერატროლის იზომერიზაციის შედეგად ყურძნის კანის ფერმენტაციის პროცესში ულტრაიისფერი გამოსხივებისა და მაღალი pH-ის გავლენით. რესვერატროლით მდიდარი ბუნებრივი წყაროებია წითელი ყურძენი, წითელი ღვინო, კენკრა, არაქისი. რესვერატროლი სამრეწველო მიზნებისთვის ძირითადად მიიღება ქიმიური ან ბიოტექნოლოგიური სინთეზის გზით სოკოების *Saccharomyces cerevisiae* ან *Pichia pastoris* გამოყენებით.

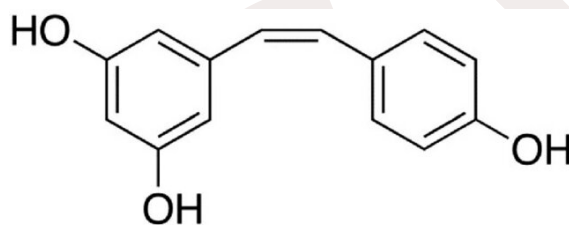
კოსმეტიკურ საშუალებებში რესვერატროლი გამოიყენება მისი ანტიოქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტების გამო. როგორც წესი, მისი კონცენტრაცია მოვლის ადგილობრივ საშუალებებში დაახლოებით 5%-ს შეადგენს [1-3].

დადგენილია, რომ რესვერატროლი ანეიტრალურ რეაქტიულ უნებადს და აინჰიბირებს მის წარმოქმნას *in vitro* პირობებში, არის სინთეზური DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) და AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride) რადიკალების ეფექტური ნეიტრალიზატორი [4]. *in vitro* კვლევებმა, უნებადის რადიკალების შთანთქმის უნარის (ORAC) ტესტის გამოყენებით აჩვენა, რომ რესვერატროლს აქვს 17-ჯერ მეტი ანტიოქსიდანტური აქტივობა სინთეზურ კონზიმ Q10-თან შედარებით [5]. რესვერატროლის ანტირადიკალური აქტივობა პეროქსიდის რადიკალების მიმართ უფრო მაღალი იყო, კატეჟინებთან შედარებით [6]. დადგენილია, რომ რესვერატროლი ხელს უშლის ლიპიდების პეროქსიდაციას და ცილების დაუზიანებლად და მისი

ანტიოქსიდაციური აქტივობა (95%) უფრო მაღალია ვიდრე E (65%) და C (37%) ვიტამინებისა. გარდა ამისა, *in vitro* პირობებში რესვერატროლმა შეამცირა ცხიმის სინთეზის ვირთხის ლეიქლომი. ის არასელექციურად აინჰიბირებს ციკლოოქსიგენაზა-1 და 2 (COX-1 და COX-2) და აფერხებს აზოტის ოქსიდის სინთაზას (iNOS) აქტივობას, ასევე აინჰიბირებს თრომბოქსან A2-ის სინთეზს ვირთხის ლეიქოციტებში. რესვერატროლი ურთიერთქმედებს ქვერცეცხთან და აფერხებს ინტერლეიკინ-8-ის (IL-8) გამოყოფას ადამიანის სასუნთქი გზების ეპითელურ უჯრედებში და იწვევს NF-κB ცილის ინაქტივაციას, რითაც თრგუნავს ანთებით რეაქციას.



სურ.1: 3,4,5-ტრიჰიდროქსი-ტრანს-სტილბენი



სურ. 2: 3,4,5-ტრიჰიდროქსი-ცის-სტილბენი

გარდა ამისა, რესვერატროლი ხასიათდება ანტივირუსული და ანტიბაქტერიული მოქმედებით. Docherty et al. აჩვენა რესვერატროლის ეფექტურობა HSV-1 და HSV-2 ჰერპესვირუსის წინააღმდეგ. კვლევის თანახმად 12.5% და 25% რესვერატროლის შემცველი კრემების გამოყენება თავებში დაავადების აღრეულ სტადიაზე, ძალზე ეფექტური იყო ვირუსული ინფექციის საკონტროლოდ. HSV-2 ჰერპესვირუსის წინააღმდეგ რესვერატროლის კრემი ისეთივე ეფექტური იყო, როგორც 5% აციკლოვირი. ხელმისაწვდომი სამეცნიერო კვლევები აჩვენებს, რომ რესვერატროლი ხასიათდება ანტიბაქტერიული ეფექტით მიკრობთა სხვადასხვა შტამის მიმართ: *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*, *Haemophilus ducreyi*, *Arcobacter but-zleri*, და *Arcobacter cryaerophilusa* [7]. მიუხედავად იმისა, რომ რესვერატროლის გავლენა ადამიანის ორგანიზმზე კარგად არის შესწავლილი, რესვერატროლის კოსმეტიკური და დერმატოლოგიური მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე არ არის ახსნილი. შესაბამისად, სტატიაში მიმოვიხილავთ ლიტერატურას რესვერატროლის ეფექტების შესახებ კანში მიმდინარე ფიზიოლოგიურ პროცესებთან დაკავშირებით: ბიოშელწვეალობა კანში, მეტაბოლიზმი და უსაფრთხოება, გამახალგაზრდავებელი ეფექტი, ლაქების და აკნეს საწინააღმდეგო მოქმედება.

რესვერატროლის ბიოშელწვეალობა, მეტაბოლიზმი და უსაფრთხოება. რესვერატროლი პერორალური მიღების შემდეგ სწრაფად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. ის სწრაფად მეტაბოლიზდება ლეიქლომი, ძირითადად სულფატებად, გლუკურონიდება და/ან სულფოგლუკურონიდება კონიუგატებად და გამოიყოფა შარდთან ერთად. რესვერატროლის პლაზმური ნახევარგამოყოფის პერიოდი ადამიანებში 9.2 საათს შეადგენს და მისი დასაშვები სადღეღამისო დოზა 450 მგ/კგ-ია. ვირთხებზე ჩატარებულ ორალური და ადგილობრივი ტოქსიკურობის კვლევებში რესვერატროლის LD50 აღმოჩნდა 2 გ/დღეში, რაც მიუთითებს ტრანს-რესვერატროლის დაბალტოქსიკურობაზე. თუმცა, უნდა აღვნიშნოთ, რომ *in vivo* კვლევებში, 2.5 და 5 გ/დღეში დოზამ გამოიწვია მსუბუქი ან ზომიერი დარღვევები კუჭ-ნაწლავის მხრივ, მათ შორის გულისრევა და დიარეა. თავებზე ჩატარებულ კვლევაში რესვერატროლის კანცეროგენულობა,

რეპროდუქციული ტოქსიკურობა და განვითარების დარღვევები არ გამოვლენილა. ის ასევე არ აღიზიანებდა კანსა და თვალებს. ზოგიერთმა *in vitro* და *in vivo* კვლევამ აჩვენა, რომ რესვერატროლი კარგად გადაიტანება, არატოქსიკური და უსაფრთხოა გარეგანი გამოყენებისთვის [8].

თუმცა, მკვლევართა ნაწილის თანახმად, 0.5%-იანი რესვერატროლი ინვევდა კანის მსუბუქ გაღიზიანებას. კოსმეტოლოგიასა და დერმატოლოგიაში გარეგანი გამოყენების აქტიური ნივთიერებების ბიომელნევალობის შეფასება რთულია და მრავალი ფაქტორით (მაგ., მოლეკულის ზომა და სივრცითი სტრუქტურა, პოლარობა ან ლიპოფილურობა) განისაზღვრება. ვარაუდობენ, რომ ეგზოგენური, მაღალი მოლეკულური წონის (500 Da-ზე მეტი), იონიზაციის მაღალი ხარისხის ($\log P \leq -1$ ან ≥ 4), $>120 \text{ \AA}^2$ პოლარული ზედაპირის ფართობის, $> 200^\circ$ ლღობის წერტილისა და დაბალი ლიპოფილურობის მქონე მოლეკულები კანში დაბალი შეღწევალობით ხასიათდება. სამეცნიერო მონაცემებით რესვერატროლის მოლეკულური წონა არის 228,25 Da, $\log P$ n-ოქტანოლი/წყალი = 3.32, პოლარული ზედაპირის ფართობი 60.69 \AA^2 და ლღობის წერტილი 254°C . ზემოაღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ რესვერატროლი თავისუფლად გადალახავს კანის ბარიერს. რესვერატროლის შეღწევალობა წყალხსნარიდან აღემატებოდა ცხიმოვან სისტემას [9].

ეპიდერმული ბარიერის გადალახვის შემდეგ რესვერატროლი განიცდის არაფერმენტულ ტრანსფორმაციას ან I და II ფაზის ფერმენტებთან ურთიერთქმედებას. პოლიფენოლური ნაერთების მეტაბოლიზმის I ფაზის ფერმენტები, როგორცაა ციტოქრომ-P450 (CYP) სისტემა, აკატალიზებს ჰიდროლიზს, აღდგენასა და დაჟანგვას, რასაც მოჰყვება ქსენობიოტიკების ჰიდროფილურობის ზრდა მათი ბიოტრანსფორმაციის გზით. II ფაზის ფერმენტები აკატალიზებენ აცეტილირების, მეთილირებისა და ამინომჟავების შეკავშირების რეაქციებს გლუკურონის მჟავას, ძმარმჟავას ან გოგირდმჟავას მჟავურ ნაშთებთან, რაც ინვევს ნაერთების ჰიდროფილურ წარმოებულებად გარდაქმნას, როგორც წესი, ბიოლოგიურად არააქტიური და ორგანიზმისთვის უსაფრთხო ნაერთებად. დადასტურებულ იქნა, რომ II ფაზის რეაქციებს კანში უფრო დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, ვიდრე I ფაზის რეაქციებს, თუმცა ღვიძლის ფერმენტების აქტივობასთან შედარებით, კანი უმნიშვნელო როლს ასრულებს II ფაზის საერთო მეტაბოლიზმში. ზოგიერთი ავტორის ვარაუდით, რესვერატროლის კანისმიერი შენთვის გზით შეიძლება თავიდან იქნას აცილებული მისი დეგრადაცია, კანში მეტაბოლიზმის დაბალი ინტენსივობის გამო. აღნიშნული ფაქტი უზრუნველყოფს კანში მისი კონცენტრაციის შენარჩუნებას და, შესაბამისად, რესვერატროლის დამცავი ეფექტის გახანგრძლივებას. ასევე დაფიქსირდა, რომ რესვერატროლი კოსმეტიკური საშუალებების შემადგენლობაში ქიმიურად არასტაბილურია და, შესაბამისად, სტაბილურობისა და ქსოვილებში მისი შეღწევალობის გასაზრდელად შექმნილია მისი ზოგიერთი ლიპოფილური წარმოებული ესთერი, მაგალითად, რესვერატროლის ტრიაცეტატი, ტრიგლიკოლატი, ბუტირატი, იზობუტირატი, პალმიტოატი, აცეტატი და დიაცეტატი. ასევე, შემოთავაზებული იქნა რესვერატროლის მიკროემულსიის კანში შეღწევალობის გაზრდა საქარობას ოლეატით, ასევე შემუშავებული იქნა ნანო- და მიკროკაფსულირებული სისტემები.

რესვერატროლის დაბერების საწინააღმდეგო და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები. რესვერატროლის უაღრესად პერსპექტიული ეფექტი მის გამაახალგაზრდავებელ მოქმედებაში გამოიხატება. *Howitz et al.*-ის [10] მიერ გამოქვეყნებული კვლევის თანახმად, ამ ნაერთს შეუძლია გაახანგრძლივოს *Saccharomyces cerevisiae* სოკოს უჯრედების სიცოცხლის ხანგრძლივობა. დადგენილია, რომ რესვერატროლს შეუძლია გაახანგრძლივოს *Saccharomyces cerevisiae*-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობა დაახლოებით 70%-ით, რაც შეიძლება ასოცირებული იყოს Sir2 პროტეინის სტიმულაციასთან დიეტაში კალორიების შემცირების დროს და გავლენა მოახდინოს ცხიმოვანი ქსოვილის შემცირებაზე. ადამიანებში, რესვერატროლი ზრდის SIRT1-ის აქტივობას *in vitro* კვლევებში და იცავს უჯრედებს აპოპტოზისგან.

Baur et. al დაადგინეს, რომ რესვერატროლს შეუძლია გაააქტიუროს SIRT1 და ამით გაახანგრძლივოს თავგების სიცოცხლე მაღალკალორიული ცხიმოვანი დიეტის დროს, მათი მეტაბოლური ფუნქციის გაუმჯობესების ხარჯზე. შემდგომში აღმოჩენილ იქნა, რომ რესვერატროლი ასტიმულირებს ადიპონექტინის ექსპრესიას და მულტიმერიზაციას ცხიმოვან უჯრედებში DsbA-L ცილის გააქტიურების გზით, რითაც ხელს უშლის სიმსუქნის განვითარებას [11].

რესვერატროლს შეუძლია ასევე დაიცვას კანი ფოტოდაბერებისგან. უბუნვო თავგებებზე *in vivo* კვლევების დროს დათქმირდა, რომ რესვერატროლის ერთჯერადი გამოყენება UVB სხივების ზემოქმედებამდე მნიშვნელოვნად ამცირებს კანის შემუშუბას და ამცირებს UVB გამონვეულ H_2O_2 -ის წარმოებას, ასევე შეუძლია შეზღუდოს ლიპიდური პეროქსიდაცია და შეამციროს ლეიკოციტების ინფილტრაცია. გარდა ამისა, ადამიანის კერატინოციტების ნორმალურ კულტურაში ნაჩვენებია, რომ რესვერატროლი ბლოკავს UVB-ით გამონვეული NF- κ B გზის აქტივაციას. როგორც ჩანს, რესვერატროლს შეუძლია წარმატებით იმოქმედოს ადამიანის კერატინოციტების დაცვაზე NF- κ B ტრანსკრიფციის ფაქტორის გამოთავისუფლებისა და UVB გამოსხივებით გამონვეული I κ B-ის ფოსფორილირებისა და დეგრადაციის შეზღუდვით. *Sticozzi et al.* ასევე აჩვენა, რომ *in vitro* 10 μ M რესვერატროლს შეუძლია დაიცვას ადამიანის კერატინოციტები თამბაქოს კვამლით ინდუცირებული B1 რეცეპტორის ცილის ექსპრესიისგან და ამით, შეამციროს თამბაქოს კვამლით გამონვეული რეაქტიული ჟანგბადის სახეობებისა და კარბონილის წარმოქმნა ადამიანის კერატინოციტებში.

in vitro კვლევებმა HaCaT უჯრედების ხაზების გამოყენებით აჩვენა, რომ რესვერატროლი იცავს კერატინოციტებს UVA გამოსხივებისგან. UVA გამოსხივების და სხვა სტრესორების გავლენის ქვეშ, თავისუფალი რადიკალები და რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები, განსაკუთრებით სუპეროქსიდის ანიონი და წყალბადის ზეჟანგი, იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს. შედეგად, კერატინოციტები ათავისუფლებენ IL-1 და TNF- α . ეს იწვევს MAPK-კინაზების გააქტიურებას, რომლებიც ასტიმულირებენ AP-1 ტრანსკრიფციული ფაქტორის კომპლექსის სინთეზს და NF- κ B ფაქტორის აქტივაციას. შედეგად, ხდება მატრიქსის მეტალოპროტეინაზას აქტივობის ინდუქცია, რაც იწვევს უჯრედშიდა სასიგნალო გზებში ჩარევას, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან ფიბრობლასტებში კოლაგენის სინთეზის პროცესის მარეგულირებელი გენების ექსპრესიაზე. ამ პროცესის შედეგად, ხდება კანის ფიბრილური ბოჭკოების დაზიანება: I და III ტიპის კოლაგენის დაშლა და ელასტინისა და ჰიალურონის მჟავას დეგრადაცია და ჰიპერტროფია. რესვერატროლის დამცავი მოქმედების მექანიზმი დაკავშირებულია მის უნართან, ხელი შეუშალოს თავისუფალი რადიკალებისა და რეაქტიული ჟანგბადის წარმოქმნას და თავიდან აიცილოს ლიპიდური ჟანგვის პროცესები. ნაჩვენებია, რომ ის გავლენას ახდენს კერატინოციტების სიცოცხლისუნარიანობაზე და მათ პროლიფერაციულ შესაძლებლობებზე, ამცირებს მალონდილდეჰიდის კონცენტრაციას და იცავს ანტიოქსიდანტურ უჯრედულ ფერმენტებს, როგორცაა სუპეროქსიდ-დისმუტაზა და გლუტათიონ-პეროქსიდაზა. გარდა ამისა, ის ამცირებს AP-1 და NF- κ B ტრანსკრიფციის ფაქტორების ექსპრესიას, რომლებიც ზღუდავენ კოლაგენისა და ელასტინის ბოჭკოების დეგრადაციის პროცესს და ანთებით რეაქციებს კანში. ამ მიზეზით, რესვერატროლი ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც აქტიური ინგრედიენტი გამაახალგაზრდავებელი კოსმეტიკური საშუალებების შემადგენლობაში, კანის დასაცავად ფოტოდაბერებისგან [12].

რესვერატროლის დაბერების საწინააღმდეგო ეფექტი ასევე დათქმირდა 40-60 წლის ასაკის 55 ქალზე ჩატარებულ 12-კვირიან კლინიკურ კვლევაში. ღამის საცხის გამოყენებამ, რომელიც შეიცავდა 1% რესვერატროლს, 0.5% ბაიკალინსა და 1% ვიტამინ E-ს, გააუმჯობესა კანის მდგომარეობა, ფოტოდაბერების პროცესით გამონვეული ცვლილებების ნიველირების გზით. კლინიკურმა შეფასებამ აჩვენა კანის სიმკვრივისა და ელასტიურობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, წვრილი ნაოჭების გასადავება და პიგმენტური ლაქების შემცირება 12 კვირანი კურსის ჩამთავრების შემდეგ. ულტრაბერითი გაზომვები აჩვენებდა კანის სისქის გაუმჯობესებას 18.9%-ით. რესვერატროლის, ბაიკალინისა და E ვიტამინის შემცველი პრეპარატის მოქმედება უპირველეს ყოვლისა დაკავშირებულია ჩამოთვლილი კოსმეტიკური ინგრედიენტების მაღალ ანტიოქსიდანტურ აქტივობასთან და მათ გავლენასთან გენის ექსპრესიაზე, როგორცაა ჰემოქსიგენაზა-1 (HO-1), სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი A (VEGFA) და კოლაგენი III ალფა 1 (COL3A1) [12]. ნამკურნალებ კანზე აღინიშნა ჰემოქსიგენაზა-1-ის ექსპრესიის ზრდა, რომელიც იცავდა უჯრედს თავისუფალი რადიკალების ციტოტოქსიკური გავლენისგან. ჰემოქსიგენაზა-1-ის ექსპრესია ააქტიურებს Nrf2 ტრანსკრიფციის ფაქტორს, რომელიც უკავშირდება ანტიოქსიდანტური პასუხის ელემენტს (ARE) და აკოდირებს ორ ფერმენტს: გლუტათიონ S-ტრანსფერაზა და NAD(P)H: ქინონ-ოქსიდორედუქტაზა 1 (NQO1). Nrf2 და ARE-ის აქტივაცია, შესაბამისად, მნიშვნელოვანი ეტაპია უჯრედის ანტიოქსიდანტური პასუხის

განვითარებაში. ეს შესაძლებელს ხდის ციტოპროტექტორული ცილების მაკოდირებელი გენების ექსპრესიას, რომლებიც ანიეტრალეზენ ქსენობიოტიკების, თავისუფალი რადიკალების და რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების ტრანსფორმაციის შედეგად წარმოქმნილ ელექტროფილურ მეტაბოლიტებს. 12-კვირიანი კვლევის შემდეგ დაფიქსირდა, რომ VEGF ექსპრესიის დაქვეითება პირდაპირ გავლენას ახდენდა ანთებითი პროცესის აქტივობის, სისხლძარღვთა გამტარობისა და, შესაბამისად, კანის სინთლის შემცირებაზე. გარდა ამისა, დაფიქსირდა III ტიპის კოლაგენის სინთეზის მცირე ზრდა. ეს კვლევა ადასტურებს, რომ რესვერატროლს და E ვიტამინს შეუძლია გავლენა მოახდინოს კანის დაბერების პროცესის ინტენსივობის შემცირებაზე [12]. *Buonocore et al.* ჩაატარეს პლაცებო-კონტროლირებადი, ორმაგი, ბრმა კვლევა 50 მოხალისეზე რესვერატროლისა და პროციანიდინის შემცველი საკვები დანამატის გამოყენებით. 60-დღიანი გამოყენების შემდეგ მათ დააფიქსირეს კანის ტენიანობისა და ელასტიურობის გაუმჯობესება, და კანის სიმშრალისა და ნაოჭების სიღრმის შემცირება. ეს კვლევა ადასტურებს, რომ რესვერატროლის გამოყენება აუმჯობესებს კანის სტრუქტურას და ანელებს დაბერების პროცესს. ვირთხებზე ჩატარებულ კვლევაში აღმოჩნდა, რომ რესვერატროლი ზრდის კანისა და ეპიდერმისის სისქეს კოლაგენის წარმოქმნის სტიმულაციის გზით, რამაც შეიძლება გაზარდოს კანის სიმტკიცე და ელასტიურობა და გამოიწვიოს კანის გაახალგაზრდავება და ნაოჭების შემცირება. რესვერატროლს ასევე აქვს უნარი შეამციროს ერითემა. რესვერატროლის, მწვანე ჩაის პოლიფენოლებისა და კოფეინის შემცველმა სასმეებმა შეამცირა სახის სინთლზე 16 სუბიექტზე, 8-12 კვირის განმავლობაში ყოველდღიური გამოყენებისას. პაციენტთა უმეტესობას სინთლის შემცირება აღენიშნა 6 კვირის შემდეგ.

რესვერატროლის ესტროგენის მსგავსი ეფექტები. რესვერატროლი *in vitro* პირობებში სტრუქტურულ მსგავსებას ავლენს სინთეზურ ესტროგენთან და ესტროგენის რეცეპტორებთან (ER). ER-თან (როგორც ER α , ასევე ER β) შეკავშირების უნარი კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რაც გამახალგაზრდავებელ კოსმეტიკურ საშუალებებში აქტიურად გამოიყენება [13]. კანში ER β რეცეპტორები გვხვდება კერატინოციტებზე, მელანოციტებზე, დენდრიტულ უჯრედებსა და სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე. ისინი გავლენას ახდენს კერატინოციტების პროლიფერაციასა და დიფერენციაციამზე, ხელს უწყობს კერატინოციტების სწორ ადჰეზიას, კერატოპიალინური მარცვლების წარმოქმნას და აფერხებს IL-12 და TNF- α წარმოქმნას, არეგულირებს მელანინის სეკრეციას. ER α რეცეპტორები განლაგებულია ფიბრობლასტებსა და მაკროფაგებზე. ისინი ასტიმულირებენ I და II ტიპის კოლაგენის წარმოქმნას და გავლენას ახდენს უჯრედგარე მატრიქსის ფორმირებაზე. ER-რეცეპტორების გააქტიურება ხორციელდება 17 β -ესტრადიოლის დაკავშირებით ესტროგენის რეცეპტორებთან (ERR) ან მისი ურთიერთქმედებით ცილის ტრანსკრიპციის ფაქტორებთან NF- κ B ან AP-1, რაც იწვევს ესტროგენებზე პასუხისმგებელი გენების ტრანსკრიპციას. *Giardina et al.* შეისწავლეს, რომ *in vitro* რესვერატროლს შეუძლია ფიბრობლასტებში კოლაგენის სინთეზის სტიმულაცია და აფერხებს კოლაგენაზს აქტივობას. გარდა ამისა, *Bowers et al.* დაადგინა, რომ რესვერატროლი ავლენს შერეულ აგონისტურ/ანტაგონისტურ აქტივობას α და β ER-ზე [13].

რესვერატროლის პიგმენტაციის საწინააღმდეგო ეფექტი. რესვერატროლს ასევე აქვს თიროზინაზას აქტივობის მოდულირების უნარი [14]. ეს ფერმენტი მიეკუთვნება ოქსიდორედუქტაზებს Cu²⁺ იონით რეაქტიულ ცენტრში, რომელიც აკატალიზებს თიროზინის დაჟანგვას L-DOPA-მდე და შემდეგ L-დოპაკინონს, რომელიც მელანოგენების პროცესის ნაწილია. კანის გამაღიავებელი ნივთიერებების მოქმედების მექანიზმი შეიძლება დადგეს რამდენიმე გზით: ფერმენტული, ჰორმონალური ან ქიმიური და ბიოქიმიური რეაქციების ურთიერთქმედებით. ნაჩვენებია, რომ რესვერატროლი მოქმედებს მელანოგენური გენების პოსტტრანსკრიპციულ რეგულაციამზე. დადასტურდა, რომ რესვერატროლი თრგუნავს თიროზინაზას. რესვერატროლმა და მისმა ანალოგებმა რესვერატრილ ტრიაცეტატმა, რესვერატრილის ტრიგლიკოლატმა ასევე შეიძლება შეამციროს მელანოგენების პროცესი, მელანოციტებში თიროზინაზას აქტივობის დათრგუნვის ან მელანოციტების პროლიფერაციის შემცირების გზით. *in vitro* და *in vivo* პირობებში დაკვირვებამ დაადასტურა, რომ რესვერატროლს და მის ანალოგს კოსმეტიკური საშუალებების შემადგენლობაში შეუძლიათ იმოქმედონ როგორც გამაღიავებელმა ინგრედიენტებმა. დაბერების საწინააღმდეგო პროდუქტების ერთ-ერთი ფუნქციაა ხანდაზმულთა ლენტიგოსა და მზის

ლენტისგან წარმოქმნის პრევენცია. აქედან გამომდინარე, რესვერატროლის მიერ თიროზინაზას აქტივობაზე ზემოქმედებას დიდი მნიშვნელობა და პრაქტიკული გამოყენება აქვს გამაახალგაზრდავებელი საშუალებების წარმოებაში, რომელთა ფუნქციას ჰიპერპიგმენტაციის პრევენციაც წარმოადგენს.

რესვერატროლის აკნეს სანინალმდეგო თვისებები. ვულგარული აკნე ქრონიკული და ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დერმატოლოგიური დაავადებაა, რომლის მიზეზთა შორის შეგვიძლია გამოვყოთ: ცხიმის გამოყოფის გაძლიერება, თმის ფოლიკულების ჰიპერკერატოზი, ბაქტერიის, *Propionibacterium acnes*-ის კოლონიზაცია. რესვერატროლი მისი ანტიბაქტერიული თვისებების წყალობით ამცირებს ინფექციური პროცესის ინტენსივობას და ცხიმის გამომუშავებას. *Fabbrocini et al.* კვლევებით აჩვენეს, რომ რესვერატროლის შემცველი ჰიდროგელი, რომელიც ყოველდღიურად გამოიყენებოდა აკნეს მქონე 20 პაციენტის სახეზე 60 დღის განმავლობაში, ხასიათდებოდა პოტენციური თერაპიული გავლენით აკნეზე [15]. აღინიშნა აკნეს გამოვლინების შემცირება 53.75%-ით, ხოლო მიკროკომედონების საშუალო ფართობი შემცირდა დაახლოებით 66.7%-ით. ასევე დადგინდა, რომ რესვერატროლის ანტიბაქტერიული აქტივობა *P. acnes*-ის მიმართ ბენზოილ პეროქსიდის მსგავსია. ავტორები ვარაუდობენ, რომ რესვერატროლს საკმაოდ დიდი პოტენციალი აქვს გამოყენებულ იქნას ახალი თერაპიული ინგრედიენტის სახით აკნე ვულგარის მკურნალობაში.

დასკვნა. რესვერატროლი არის მცენარეული პროდუქტი, რომელიც ძირითადად გვხვდება ყურძენში, ნითელ ღვინოსა და ზოგიერთი კენკროვანი მცენარის შემადგენლობაში. თვისებების ფართო სპექტრი (ანტიმიკრობული, ანტიპროლიფერაციული, ანთების სანინალმდეგო, ანტიანგიოგენური, ანტიოქსიდანტური და დაბერების სანინალმდეგო) განაპირობებს დიდ ინტერესს მისი კოსმეტიკური და დერმატოლოგიური მიმართულებით გამოყენებაში. მეცნიერულად დადასტურებული *in vitro* რესვერატროლის ბიოლოგიური აქტივობა გვაძლევს იმის ვარაუდის საშუალებას, რომ ის კიდევ უფრო ფართოდ იქნება გამოყენებული ფარმაცეპტიკაში და მედიცინაში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Shin SY, Jung SM, Kim MD, Han NS, Seo JH. Production of resveratrol from tyrosine in metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Enzyme Microb Technol.* 2012; 51:211-16. doi:10.1016/j.enzmictec.2012.06.005.
2. Fiume MM, Bergfeld WF, Belsito DV. Safety assessment of Vitisvinifera (Grape)-derived ingredients as used in cosmetics. *Int J Toxicol.* 2014; 33:48S-83S. doi:10.1177/1091581814545247.
3. CosIng: Cosmetic ingredient database - European Commission [Internet]. Growth, sectors, cosmetics, cosing, search, simple search. [accessed 2017 September 1]. <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.results>.
4. Miura T, Muraoka S, Ikeda N, Watanabe M, Fujimoto Y. Antioxidative and prooxidative action of stilbene derivatives. *Pharmacol Toxicol.* 2000; 86:203-08. doi:10.1034/j.1600-0773.2000.d01-36.x.
5. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol.* 2008; 7:2-7. doi:10.1111/j.1473-2165.2008.00354.x.
6. Yilmaz Y, Toledo RT. Major flavonoids in grape seeds and skins. antioxidant capacity of catechin, epicatechin, and gallic acid. *J Agric Food Chem.* 2004; 52:255-60. doi:10.1021/jf030117h.
7. Docherty JJ, McEwen HA, Sweet TJ, Bailey E, Booth TD. Resveratrol inhibition of *Propionibacterium acnes*. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59:1182-84. doi:10.1093/jac/dkm099.
8. Amri A, Chaumeil JC, Sfar S, Charrueau CJ. Administration of resveratrol: what formulation solutions to bioavailability limitations? *J Control Release.* 2012; 158:182-93. doi:10.1016/j.jconrel.2011.09.083.
9. Hung CF, Lin YK, Huang ZR, Fang JY. Delivery of resveratrol, a red wine polyphenol, from solutions and hydrogels via the skin. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31:955-62. doi:10.1248/bpb.31.955.
10. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG. Sinclair Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003; 425:191-96. doi:10.1038/nature01960.

11. Wang A, Liu M, Liu X, Dong LQ, Glickman RD, Slaga TJ, Zhou Z, Liu F. Up-regulation of adiponectin by resveratrol: the essential roles of the Akt/FoxO1 and AMP-activated protein kinase signaling pathways and DsbA-L. *J Biol Chem*. 2011;286:60-66. doi:10.1074/jbc.M110.188144.
12. 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 mildly to moderately photodamaged skin. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13:1467-72.
13. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinol*. 2000; 141:3657-67. doi:10.1210/endo.141.10.7721.
14. Newton RA, Cook AL, Roberts DW, Leonard JH, Sturm RA. Post-transcriptional regulation of melanin biosynthetic enzymes by cAMP and resveratrol in human melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2007; 127:2216-27. doi:10.1038/sj.jid.5700840.
15. Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G, Battimiello V, Fardella N, Iardi G, La Rotonda MI, Longobardi A, Mazzella M, Siano M, et al. Resveratrol-containing gel for the treatment of acne vulgaris: a single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:133-41.

ქეთევან გულდედავა¹, ნინო იმნაძე²

რესვერატროლი - კოსმეტოლოგიური და დერმატოლოგიური საშუალებების შემადგენელი მნიშვნელოვანი კომპონენტი: მიმოხილვა

¹ ბიოქიმიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

² ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ბოლო პერიოდში რესვერატროლმა ფართო გამოყენება ჰპოვა კოსმეტოლოგიაში და დერმატოლოგიაში. ეს პოლიფენოლური ნაერთი უხვადაა წარმოდგენილი წითელ ყურძენსა და კენკრაში და მრავალი მეცნიერულად დადასტურებული დადებითი ეფექტით ხასიათდება ადამიანის ორგანიზმზე. მათ შორისაა: გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის შემცირება და ციკლოოქსიგენაზას აქტივობის დათრგუნვა. გარდა ამისა, მას აქვს ანტიპროლიფერაციული, ანტიანგიოგენური, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიოქსიდანტური და ანტიმიკრობული თვისებები. მისი პოპულარობა კოსმეტოლოგიაში და დერმატოლოგიაში უპირველეს ყოვლისა ასოცირდება კანის ბარიერში შეღწევალობის დადასტურებულ უნართან და დაბერების საწინააღმდეგო აქტივობასთან. კვლევებით დადგენილია, რომ რესვერატროლის შემცველი კოსმეტიკური საშუალებები ასტიმულირებს ფიბრობლასტების პროლიფერაციას და ხელს უწყობს III ტიპის კოლაგენის კონცენტრაციის ზრდას. რესვერატროლი ხასიათდება აფინობით ესტროგენის პროტეინული რეცეპტორების (როგორც ER α , ასევე ER β) მიმართ, რითაც ხელს უწყობს I და II ტიპის კოლაგენის სინთეზს. გარდა ამისა, რესვერატროლს გააჩნია ანტიოქსიდანტური თვისებები, რითაც იცავს კანის უჯრედებს თავისუფალი რადიკალებისა და ულტრაიისფერი გამოსხივებისაგან და ანელებს კანის ფოტოდაბერების პროცესს. სტატიაში მიმოვიხილავთ ლიტერატურას რესვერატროლის კანზე გავლენისა და მისი დერმაში ბიოშეღწევალობის, მეტაბოლიზმისა და ადგილობრივი გამოყენების უსაფრთხოების შესახებ.

