

찔레꽃 추출물의 모공 개선 화장품 소재로서의 특성 연구

유지영^{*,†} · 노경백^{*} · 장영수^{*} · 조은애^{*} · 윤소현^{**} · 황윤희^{**} · 박덕훈^{*} · 정은선^{*,††}

*바이오스펙트럼(주) 생명과학연구소

**㈜더마클

(2024년 6월 10일 접수, 2024년 7월 3일 수정, 2024년 7월 8일 채택)

Study on the Properties of *Rosa multiflora* Extract as an Pore-improving Cosmetic Material

Jiyoung You^{1,†}, Kyung-Baeg Roh¹, Youngsu Jang¹, Eunae Cho¹,
Sohyun Yoon², Yunhee Hwang², Deokhoon Park¹, and Eunsun Jung^{1,††}

¹Biospectrum Life Science Institute, A-1805, U-TOWER, 767,
Sinsu-ro, Suji-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 16827, Korea

²Dermacle Inc.

(Received June 10, 2024; Revised July 3, 2024; Accepted July 8, 2024)

요약: 본 연구는 찔레꽃(*Rosa multiflora*, *R. multiflora*)을 모공 개선 화장품 소재로 제안하기 위한 것으로 찔레꽃의 에탄올 추출물(*R. multiflora* extract, RME)을 이용해 모공에 영향을 줄 수 있다고 알려진 피지조절과 수렴성 및 세포외 기질과 관련된 다양한 인자들의 변화를 확인하였으며, 임상을 통해 그 효과를 확인하였다. 결과적으로 RME는 피지의 과도한 생성을 억제하였으며, 수렴성인 탄닌 성분을 통해 DPPH 라디칼 소거능을 지니고 있음을 확인하였다. 또한 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1)의 활성과 matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) 생성을 억제하고 히알루론산 합성을 증가시켰다. 최종적으로 RME는 임상에서 모공 파라미터인 모공의 면적, 깊이, 수, 부피, 밀도를 유의미하게 감소시켰으며, 피지 역시 감소시켰음을 확인하였다. 이는 RME가 수렴효과를 지니며, 피지 생성 및 ECM 관련 인자들을 조절함으로써 모공을 개선하는 소재로 활용될 수 있음을 제시한다.

Abstract: The aim of this study was to propose *Rosa multiflora* (*R. multiflora*) as a cosmetic material for refining pores, and the ethanolic extract of *R. multiflora* (RME) was used to identify changes in various factors related to sebum regulation, astringency, and extracellular matrix, which are known to affect pores, and the effects were confirmed through clinical trials. The effects of these changes were confirmed through clinical trials. As a result, RME suppresses the excessive production of sebum, and it possesses DPPH radical scavenging ability through an astringent tannin component. Furthermore, RME inhibited 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) activity and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) production, and it increased hyaluronic acid synthesis. In clinical trials, it was confirmed that RME significantly reduced the area, depth, number, volume, and density of pores-key parameters for assessing pores-and it also reduced sebum levels. This suggests that RME has an astringent effect and could be used as a cosmetic ingredient to improve the appearance of pores by controlling sebum production and influencing ECM-related factors.

Keywords: *Rosa multiflora*, facial pore, sebum, extracellular matrix, astringency

†주 저자 (e-mail: biotr@biospectrum.com)
call: 070-5117-0035

†† 교신저자 (e-mail: bioso@biospectrum.com)
call: 070-5117-0029

1. 서 론

피부에 존재하는 모공(pore)은 털인 모간(hair shaft)이 자라나오는 구멍으로, 피지가 분비되는 모낭의 입구이다[1]. 확장된 모공은 피부 표면에서 두드러지게 보여지는 부분으로 심미적 관점에서 부정적인 정서적 영향을 미칠 수 있다. 모공이 넓어지면 피부 구조의 두드러짐으로 피부결이 나빠 보일 뿐만 아니라, 박테리아나 미세 먼지의 침입 및 축적이 용이해져 피부 트러블로 이어질 수도 있다[2].

모공에 대한 정확한 정의가 없는 만큼, 모공 확장의 원인과 발생기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 주요 원인으로 피지의 과도한 분비와 노화에 따른 피부 탄력의 감소, 지속적인 자외선 노출, 호르몬 주기 및 적절하지 못한 피부관리가 보고되어 있다[1]. 이 외에도 모유두세포의 수와 세포외 기질인 extracellular matrix (ECM) 부피에 따른 모공 자체의 부피[3], 성별, 인종에 따라 모공 크기가 달라질 수 있다는 연구들이 있다[4,5]. 이들 중, 피지의 과다 분비와 피부 탄력 감소가 모공 확장의 대표적인 원인으로 간주되어 모공 수축을 위한 관리는 이를 조절하는 방향으로 이루어진다. 모낭 내 피지샘에서 생성된 피지는 입구인 모공을 통해 배출되므로 과도한 피지 생성은 물리적으로 모공을 확장시킬 수 있으며, 피지의 양은 모공 크기와 높은 상관관계를 보인다는 결과들이 있다[6]. 또한 피부 탄력 감소는 노화의 대표적인 증상으로, 모공 주변의 ECM이 산화스트레스나 UV, 사이토카인과 같은 내/외재적인 요소들에 의해 손상되면 모공 탄력이 감소되어 모공 확장으로 이어진다[7].

Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)은 ECM을 구성하는 주요 단백질 중 하나인 타입 I 콜라겐을 분해하는 효소로써, 섬유아세포로부터의 MMP-1 분비 증가는 피부 탄력을 감소시켜 주름을 형성한다. 이는 UV, ROS와 같은 자극에 의해서 뿐 아니라 노화에 따라 증가함을 보인다[8]. 히알루론산은 음전하를 띤 다당류로써 이는 다른 양이온과 균형을 이루며 높은 수분을 보유하도록 유도한다. 히알루론산 역시 ECM의 구성 요소 중 하나로, ECM 구성 단백질들과의 상호작용으로 ECM 형성의 기초로 작용하며 생체 분자의 재배열, 교환 및 신호 전달과 같은 ECM 환경 항상성에 기여한다[9]. 스트레스 호르몬인 코티솔(cortisol)은 섬유아세포의 콜라겐 생합성을 억제하는 것으로 알려져있으며, 이는 코티손(cortisone)을 활성 상태인 코티솔로 환원시키는 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) 효소에 의해 억제될 수 있다[10]. 따라서 이들의 조절은 모공 주변

을 구성하는 ECM 구조를 개선함으로써 모공 수축 및 개선에 관여할 수 있을 것이다.

확장된 모공의 관리 및 치료는 과도한 피지 생성의 억제, 피부 탄력 회복 및 모낭 크기 감소를 목표로 진행되는 데, 국소용으로는 비타민 A 유도체인 레티노이드 또는 글리콜산(glycolic acid)이, 경구용으로는 항안드로겐이 처방되고, 레이저와 초음파를 통한 치료가 진행되기도 한다[11].

찔레(*Rosa multiflora* Thunb., *R. multiflora*)는 장미과 장미속에 속하는 낙엽 활엽 관목으로써 중국, 일본, 한국 등지에 분포한다. 찔레꽃은 quercitrin, multinoside A, multiflorin A, astragaln, gallic acid 등의 생물 활성 조성물을 함유하고 있으며, 이는 항산화, 미백, 항염, 당흡수 조절 UV로부터의 피부 손상 보호 효능을 나타낼 수 있다[12-15]. 하지만 현재까지 찔레꽃 추출물(*R. multiflora* extract, RME)의 모공 수축에 대한 종합적인 *in vitro* 연구 및 임상도 진행되지 않았다.

본 연구는 찔레꽃 추출물(RME)의 모공 수축 및 개선 기능을 확인하기 위한 것으로, 모공 크기에 영향을 줄 수 있는 과도한 피지 생성, MMP-1 활성, 히알루론산 생성, 11 β -HSD1 활성, 항산화 및 수렴 활성을 *in vitro* 수준에서 확인하였으며, 임상을 통해 모공개선 효과가 있음을 최종적으로 입증하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 찔레꽃 추출물 준비

찔레꽃은 농업회사법인(주) 지리산D&H (Korea)에서 구입하여 실험에 사용하였다. 건조된 찔레꽃에 70% 에탄올을 첨가한 후 80 °C 에서 3 h 동안 가열하여 추출한다. 추출물을 감압 농축기(TN100, Jiangsu Shajiang Chemical Equipment Co., Ltd., China)를 사용하여 농축한 다음 동결 건조기(TF-10D, Tefic Biotech Co., Ltd, China)를 사용하여 분말화하여 효능평가에 사용하였다.

2.2. 피지세포 내 피지 생성 정도 측정

인체 유래 피지 세포(Human sebocyte, Celprogen, USA)를 sebocyte complete media with serum (Celprogen, USA)에서 37 °C, 5% CO₂ 조건으로 배양하여 사용하였다. 피지 생성은 100 μ M 팔미트산(palmitic acid, Sigma-Aldrich, USA)으로 유도하였으며, 찔레꽃 추출물인 RME를 10, 50 μ g/mL 농도로 희석하여 48 h 동안 처리하였다. 4% 포름알데하이드로 세포를 고정한 뒤, 10 μ g/mL 나일 레드(Nile Red,

Sigma-Aldrich, USA)를 1 : 100으로 희석하여 생성된 지질을 15 min 간 염색하였다. Hoechst 33342 (Thermo Fisher Scientific, USA)로 핵을 염색한 뒤, 형광현미경(EVOS® FL, Thermo Fisher Scientific, USA)으로 세포 내 지질 형성 정도를 형광 값으로 확인하였으며 Image J software (National Institutes of Health, USA)로 이미지를 분석하였다.

2.3. 수렴효과 측정

RME의 수렴효과를 측정하기 위해 단백질-탄닌 복합체 형성 방법을 사용하였으며, 이는 Hageman and Butler (1978) 방법을 기반으로 실시하였다[16]. RME 1 mL과 buffer solution (증류수 1 L 기준, NaCl 9.8 g, acetic acid 11.5 mL 가 포함된 pH 4.9 용액)에 1 mg/mL로 녹인 bovine serum albumin (fraction V, Applichem, Germany) 2 mL을 혼합한 뒤, 4 °C 에서 24 h 반응시킨다. 1,500 rpm, 12 min으로 원심 분리하여 상등액을 제거하고 1% sodium dodecyl sulphate (SDS, Duchefa Biochemie, Netherlands), 5% v/v triethanolamine (TEA, Sigma-aldrich, USA) 5 mL에 녹인다. 0.01 M FeCl₃ (Sigma-aldrich, USA)(0.01 N hydrochloric acid에 녹인)을 첨가하여 혼합한 뒤 상온에서 10 min간 반응시키고 탄닌-BSA 복합체를 마이크로플레이트 리더(Epoch, Bio-Tek Inc., USA)를 이용하여, 510 nm에서 흡광도로 측정하였다. 탄닌의 양은 tannic acid (TA, Sigma-aldrich, USA) standard curve 를 이용하여 산출하였다.

2.4. DPPH 라디칼 소거능 측정

항산화능을 측정하기 위해 RME와 양성대조군인 아스코르브산(ascorbic acid, Sigma-Aldrich, USA)을 100% 메탄올에 녹여 200 μM 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH, Sigma-Aldrich, USA)와 동량으로 혼합한 뒤, 상온의 암실에서 30 min 동안 반응시켰다. 반응 후 남아있는 DPPH의 양을 517 nm에서 흡광도로 측정하였으며, 대조구로는 동량의 메탄올을 사용하였다. 시료의 항산화능은 대조구와 비교하여 상대적으로 감소된 흡광도 값을 퍼센트로 환산하여 나타내었다.

Radical Scavenging Activity(%) =

$$(1 - \text{Absorbance of test material} / \text{Absorbance of control}) \times 100$$

2.5. 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1

(11β-HSD1)활성 측정

11β-HSD1 조절 효능은 Gaussia Luciferase Assay (Thermo

Fisher Scientific, USA)를 이용한 프로모터 활성화를 측정하여 조사하였다. 11β-HSD1 프로모터 하에 gaussian luciferase 를 함유한 각질형성세포주(HaCaT, CLS, Germany)를 24 well plate에 접종하여 24 h 배양 후, 1% fetal bovine serum (FBS, WELGENE, Korea) 및 RME가 포함된 Dulbeccos's Modified Eagle's Medium (DMEM, WELGENE, Korea) 배지로 교체하여 1 h 전처리하였다. 이 후, 세포에 1 μM cortisone (Sigma-aldrich, USA)을 첨가하여 16 h 동안 37 °C, 5% CO₂ 조건으로 배양하였다. 11β-HSD1 프로모터의 활성화를 확인하기 위하여 상등액을 96 well black plate에 옮긴 후 coelenterazine을 gaussia flash assay buffer (Thermo Fisher Scientific, USA)로 희석하여 11β-HSD1 프로모터의 활성화 수준을 Infinite® 200 PRO luminometer (TECAN, Switzerland)로 측정하였다. 11β-HSD1 억제제인 BVT.2733 (Sigma-aldrich, USA)가 양성대조군으로 사용되었다[17].

2.6. 섬유아세포 내 MMP-1 생성 정도 측정

인체 유래 섬유아세포(Human dermal fibroblast, ATCC, USA)를 10% FBS가 포함된 DMEM에서 37 °C, 5% CO₂ 조건으로 배양하여 사용하였다. MMP-1 발현은 10 ng/mL 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor-α, TNF-α, Sigma-Aldrich, USA)로 유도하였으며, RME를 10, 50 μg/mL 농도로 희석하여 72 h 동안 처리하였다. 처리 72 h 뒤에, Human MMP-1 Quantikine ELISA Kit (R&D system, USA)를 이용하여 제조사에서 제공한 프로토콜에 따라 배양액 내 MMP-1 생성량을 측정하였다.

2.7. 히알루론산 합성 측정

인간 각질형성세포주는 10% FBS가 포함된 DMEM에서 37 °C, 5% CO₂ 조건으로 배양하여 사용하였다. 히알루론산 합성의 양성대조군으로 1 μM retinoic acid (Sigma-Aldrich, USA)를 사용하였으며, RME를 50, 100 μg/mL 농도로 희석하여 24 h 동안 처리하였다. 24 h 뒤, 상등액 내의 히알루론산 양을 Hyluronan DuoSet ELISA kit (R&D Systems, USA)로 측정하였다.

2.8. 피부모공 및 피지 개선에 대한 인체적용시험

RME의 피부모공 및 피지 개선의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상 연구를 수행하였다(IRB 관리번호: DM-IRB-2023-1025-02). 임상 시험을 위해 화장품 사용 지침에 따라 본 연구 전 모든 피험자로부터 서면 동의를 얻었으며, 결과적으로 26 명의 피험자

(만 20 ~ 59세의 성인 여성, 평균 연령 만 48.7세)가 본 연구에 참여하였다. 주로 화장품 사용은 여성들이 많이 사용하므로, 임상시험은 여성들로 진행하였다. 임신 또는 수유 중인 여성과 임신 가능성이 있는 여성, 시험 부위에 피부 이상 소견이 있는 자, 알레르기 과민증, 감염성 피부 질환 등을 앓고 있는 자는 본 연구에서 제외되었다. RME 2%를 함유한 에센스(시험 제품)와 함유하지 않은 에센스(placebo)를 2 주에 걸쳐(1 일 2 회) 안면부에 도포하였다(Table 1).

2.8.1. 피부 모공(면적, 깊이, 수, 부피, 밀도) 개선 평가

피부 모공은 Antera 3D[®] CS (Miravex Limited, Ireland)를 이용하여 제품 사용 전, 사용 직후, 사용 2 주 후에 볼 부위를 촬영하고, 촬영된 이미지를 pores 모드에서 분석하였다. 피부 모공 평가를 위한 변수는 total pores area, maximum depth, count, total pores volume, density를 이용하며, 각 변수는 피부 모공의 면적, 깊이, 수, 부피, 밀도를 의미한다. 단위는 각각 mm², mm, 개, mm³, cm²이다. 제품 사용 전과 비교하여 사용 직후, 2 주 사용 후 피부 모공 변수 별 분석 값이 통계적으로 유의하게 감소하였을 때 피부 모공 개선에 효과가 있음을 의미한다.

2.8.2. 피부 피지 개선 평가

피부 피지는 Sebumeter[®] SM 815 (Courage and Khazaka, Germany)를 이용하여 제품 사용 전, 사용 직후, 사용 2 주 후에 코 옆 부위를 측정하여 분석하였다. 분석 값은 피지 분비량을 나타내는 피지량을 이용하며, 단위는 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이다. 제품 사용 전과 비교하여 사용 직후, 2 주 사용 후 분석 값이 통계적으로 유의하게 감소하였을 때 피부 피지 개선에 효과가 있음을 의미한다.

2.9. 통계분석

모든 *in vitro* 실험은 최소 3 회 이상 반복 실시하였으며, 사용된 모든 데이터는 평균 \pm 표준편차(SD)로 나타내었다. 두 그룹간의 차이는 student's *t*-test로 검증되었으며, 0.05 미만의 *p*값은 통계적으로 유의한 수치로 판단하였다. 모든 임상 데이터는 평균값(mean)과 표준편차(SD)로 표시하였으며, 통계 분석은 SPSS Statistics 28 Standard 프로그램(IBM, USA)을 이용하여 검증하였다. 정규성 검정은 Shapiro-Wilks test를 이용하여, 유의확률 *p*가 0.05이상일 때, 정규 분포를 만족하는 것으로 판단하였다. 정규성 검정 후, 정규 분포를 만족하지 않는 경우는 비모수적 방법인 Wilcoxon Signed-Rank test로 시험군 사용 전 데이터와 대조군 사용 전 데이터 사이의 동질성 검정을 하였다. 동질성 검정을 통해 유의확률 *p*가 0.05이상일 때 시험군 사용 전 데이터와 대조군 사용 전 데이터의 동질성을 만족하는 것으로 판단하였다. 정규 분포를 만족하는 경우는 모수적 방법인 Repeated measured ANOVA로 효과를 검정하였으며, 분석 후 Bonferroni correction으로 사후 검정하여, 시험 제품/Placebo 그룹간 비교 검정과 사용 전/사용 직후/사용 2 주 후 시간별 비교 검정을 실시하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 찔레꽃 추출물의 피지 생성 억제 효능

과도한 피지 분비와 모공의 크기 및 수는 양의 상관관계가 성립한다는 결과들이 많다. 모공 크기에 따른 성별과 연령, 피지량의 관계를 확인한 한 연구에서는 피지량이 모공의 크기와 가장 높은 상관관계를 보였으며, 이는 모공 확장

Table 1. Components of Essence

Ingredients	Company (Nation)	Contents (%)
Water	-	88.55
Glycerin	IOI OLEOCHEMICAL (Malaysia)	5.00
Pentylene glycol	MINASOLVE (France)	3.50
Seoksanho (Glycerin, Water, Polyglyceryl-10 laurate, <i>Rosa mltiflora</i> extract)	BIOSPECTRUM (Korea)	2.00
Xanthan gum	Ziko (Korea)	0.45
Bio Cera LO III (Pentylene glycol, Polyglyceryl-10 laurate, Decyl glucoside, Polyglyceryl-10 stearate, Ceramide NP (= Ceramide 3))	BIOSPECTRUM (Korea)	0.30
Caprylyl glycol	MINASOLVE (France)	0.20

이 피지 분비량 증가와 밀접한 관련이 있다는 것을 제시하였다[1]. 또한 남성에서 피지 분비량이 모공의 수와 유의한 관계가 있다는 보고도 있다[2]. 또한 과도한 피지 생성은 각질의 정상적인 탈락을 억제함으로써 모공을 막으며, 이는 *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*)의 번식에 유리한 환경을 조성하면서 염증 반응을 일으킨다. 지속적인 염증 반응은 모공을 구성하는 콜라겐을 파괴함으로써 모공 확장에 영향을 미칠 수 있다[18,19]. 따라서 과도한 피지 분비의 감소는 모공을 개선하는 것에 있어 중요하게 여겨진다.

RME의 피지 생성 억제능은 피지세포 내 형성된 지질을 나일 레드로 염색하여 측정하였으며, 그 결과를 Figure 1A

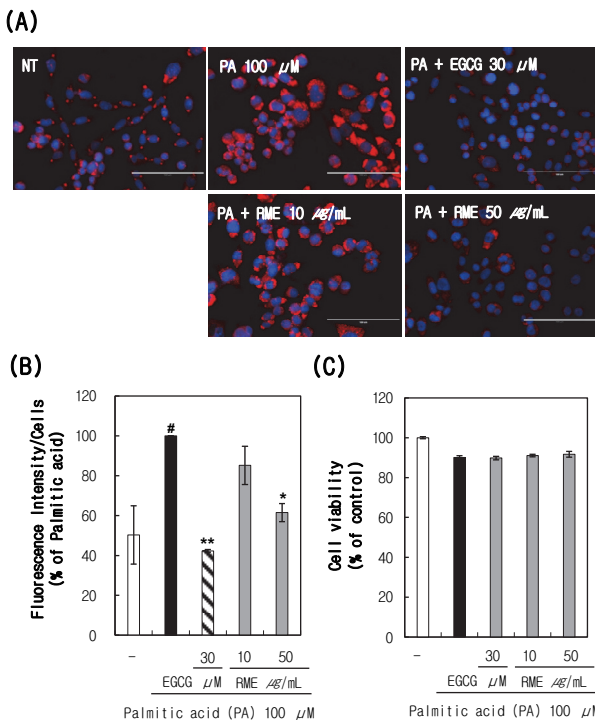


Figure 1. Reduction of sebum production by RME in sebocytes. Sebocytes were incubated with RME under 100 μM palmitic acid for 48 h. (A) Sebum production level was detected by Nile red staining. From the top left, NT (control), palmitic acid (PA) treatment group, PA and EGCG treatment group, and from the bottom left, RME 10 and 50 μg/mL treatment groups. (B) Fluorescence intensity was analyzed using Image J program. (C) Cell viability was confirmed by MTT at the concentration used in the experiment. Scale bar is 100 μm. All results are shown as the mean ± SD of triplicate data. #*p* < 0.01 compared to control group (NT), **p* < 0.01, ***p* < 0.001 compared to palmitic acid treated group. NT: no treatment; PA: palmitic acid.

와 1B에 나타내었다. 피지 생성 억제 확인 실험에 앞서 주어진 농도에서 세포 독성이 없음을 확인하였으며 이를 Figure 1C에 나타내었다. 피지 생성 유도 물질로는 팔미트산이 사용되었다. 팔미트산으로 유도된 피지 생성은 RME 처리 시, 감소되었으며, 구체적으로는 팔미트산을 기준으로 RME 10 μg/mL에서 14.80 ± 9.57%, 50 μg/mL에서 38.49 ± 4.57%의 피지 생성 억제능을 보였다. 양성대조군으로 사용한 epigallocatechin-3-gallate (EGCG)는 30 μM에서 57.70 ± 0.67%의 피지 생성 억제능을 보였다. 현재 피지 생성 억제를 위해 주로 처방되는 레티노이드는 피지 생성 억제와 함께 표피와 진피 세포를 활성화하여 피부 탄력을 높이는 항노화 효능으로도 사용되고 있지만, 홍반이나 건조, 가려움증과 함께 과각질화 및 조직학적인 변화가 일어나 중증 피부반응이 나타나는 부작용이 있을 수 있다[20]. 이 같은 측면에서 RME는 천연물질로서 피지 세포에 대한 독성 없이 피지 생성을 억제 할 수 있는 물질로서의 가능성을 지닌다.

3.2. 찔레꽃 추출물의 수렴 활성

탄닌은 식물체에 존재하는 수용성 폴리페놀로서 단백질과 알칼로이드를 침전시킬 수 있으며, 대표적으로 소 혈청 알부민(BSA)과 복합체를 형성한다고 알려져 있다[21]. 탄닌의 이와 같은 특성은 천연 페놀화합물이 피부의 단백질과 교차 결합하여 피부 수축을 일으키는 원리에 기반한 것으로, 피부에서의 수렴활성을 간접적으로 측정하기 위해 이용된다[22]. 또한 탄닌은 피부 탄력에 중요한 역할을 하는 엘라스틴과 결합하여 분해효소의 작용을 억제하고, 콜라게나제에 작용을 억제하여 엘라스틴과 콜라겐의 안정성을 증가시킨다[23,24]. RME가 수렴활성을 지니는지 확인하기 위해 Hageman and Butler (1978) 방법으로 RME 내 존재하는 tannic acid (TA) 농도를 확인한 결과, TA 표준곡선과 비교하였을 때, RME 1 mg 당 약 68 μg의 TA를 함유하고 있음을 확인하였다(Table 2). 이는 RME가 녹차보다는 낮지만, 홍차보다는 높은 TA를 함유하고 있음을 나타낸다[25]. 따라서 찔레꽃 추출물이 TA를 함유하는 수렴제로써 모공 수축 화장품 원료로 사용될 수 있을 것이라 사료된다.

Table 2. Total Tannin Content of *Rosa multiflora* extract

	Total tannin content (μg tannic acid / mg extract)
RME	68.2043 ± 0.0048

3.3. 찔레꽃 추출물의 ECM 강화

3.3.1. 찔레꽃 추출물의 라디칼 소거능 증가

내재적인 대사과정과 자외선이나 오존, 대기오염물질에 의해 발생하는 reactive oxygen species (ROS)는 산화스트레스를 매개함으로써 ECM 구조 재조정에 영향을 주지만, 과도하게 생성될 경우 유전자나 단백질, 지질을 산화시켜 구조적으로, 기능적으로 피부에 심각한 손상을 유발한다. 특히 산화스트레스는 metalloproteinases (MMPs)를 유도하여 콜라겐 분해를 촉진하거나 TGF- β 신호를 통해 콜라겐 생성을 억제하고 염증반응을 일으킬 수 있다[26].

RME의 DPPH 라디칼 소거능을 확인한 결과 Figure 2A와 같다. 양성대조군으로 사용된 아스코르브산과 비교하였을 때, 구체적으로 RME 10 $\mu\text{g/mL}$ 에서 $10.58 \pm 0.67\%$, 50 $\mu\text{g/mL}$ 에서 $51.35 \pm 1.71\%$ 의 라디칼 소거능을 보였다. 이는 아스코르브산 보다는 낮은 라디칼 소거능을 지녔지만, 다

른 연구에서 제시한 찔레꽃 에탄올 추출물 50 $\mu\text{g/mL}$ 의 라디칼 소거능인 $14.88 \pm 2.05\%$ 에 비해서는 높은 소거능을 지님을 알 수 있다[27]. 이는 RME가 항산화제로서의 사용 가능성이 있음을 시사한다.

3.3.2. 찔레꽃 추출물의 11 β -HSD1 활성 억제

11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1)은 세포 내 비활성 코티손(cortisone)을 활성인 코티솔(cortisol)로 촉매하는 환원효소로 진피의 섬유아세포와 표피 각질세포에서 높게 발현된다[28]. 코티솔인 하이드로코르티손은 피부에서 type I과 III의 콜라겐 프로펩타이드와 mRNA 발현을 감소시키고, 섬유아세포의 성장을 억제한다고 알려져 있다[29]. 이와 함께 11 β -HSD1 억제는 표피 각질세포와 진피 섬유아세포의 증식을 높이고 노화된 피부에서 감소된 콜라겐을 증가시킬 수 있다는 결과가 있으며, 이는 동

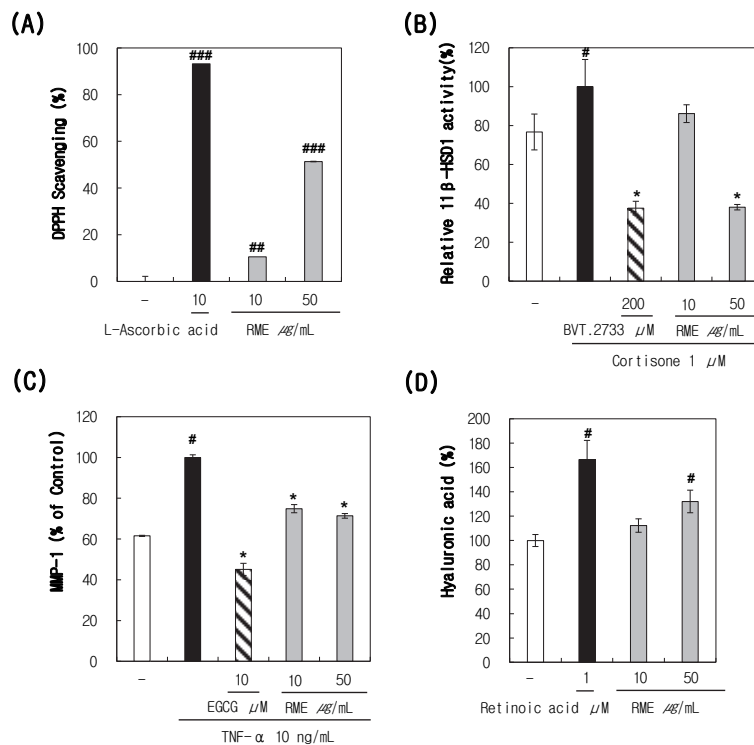


Figure 2. Changes in extracellular matrix-related factors by RME. (A) DPPH was reacted with RME or 10 $\mu\text{g/mL}$ ascorbic acid and the radical scavenging capacity was detected by measuring absorbance at 517 nm. (B) HaCaT were pre-treated with RME for 1 h and then incubated with 1 μM cortisone for 16 h. The level of 11 β -HSD1 promoter activation was determined by luminometer. (C) Fibroblast were incubated with RME under 10 ng/mL TNF- α for 72 h. MMP-1 level was detected by ELISA. (D) HaCaT were incubated with RME for 24 h and hyaluronic acid level in collected conditioned media was measured by ELISA. All results are shown as the mean \pm SD of triplicate data. # $p < 0.05$, ### $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ compared to control group, * $p < 0.01$ compared to cortisone or TNF- α treated group.

물 모델에서 입증되었다[30]. 이는 11β-HSD1의 활성 억제가 각질세포와 섬유아세포를 유지하여 ECM의 구조를 유지하는데 기여할 수 있음을 의미한다. 또한 코티솔은 피지의 과생산을 유도하여 여드름 증상을 악화시키는 것으로도 알려져 있다[31].

RME의 11β-HSD1 활성 억제능은 각질세포에서 *Gussia Luciferase Assay*를 이용한 11β-HSD1 프로모터의 활성화를 통해 측정되었으며, 그 결과를 Figure 2B에 나타내었다. 11β-HSD1 활성 유도인자로는 코티솔이 사용되었다. 코티솔로 유도된 11β-HSD1 활성은 RME 처리 시, 감소되었으며, 구체적으로는 코티솔을 기준으로 RME 10 μg/mL에서 13.88 ± 4.55%, 50 μg/mL에서 61.97 ± 1.38%의 11β-HSD1 활성 억제능을 보였으며, 이는 양성대조군으로 사용한 11β-HSD1 억제제로 알려진 BVT.2733 200 μM에서 62.47 ± 3.54%의 활성 억제능과 유사한 수준임을 보여줌으로써 RME가 높은 11β-HSD1 활성 억제능을 지님을 확인하였다.

3.3.3. 찔레꽃 추출물의 MMP-1 억제

피부 탄력은 노화가 진행됨에 따라 ECM의 감소로 줄어들게 되며, 이는 모공 크기에도 영향을 준다. ECM을 구성하는 단백질들이 기질 특이성을 지닌 MMPs의 작용으로 분해되면 피부 주름을 형성되는데, MMPs는 각질세포와 섬유아세포가 산화 스트레스나 UV, 사이토카인 같은 외부 자극에 반응하여 분비한다고 알려져 있다[7]. 그 중 MMP-1은 콜라게나제-1으로 피부 표피 각질세포와 진피 섬유아세포에서 주로 생성되며 타입 I 콜라겐을 분해하여 피부의 구조 및 기능을 손상시킴으로써 탄력을 감소시킨다[32]. 또한 피부의 탄력성과 모공 크기와 상관을 제시한 실험에서는 기공 수와 피부 탄력의 관계를 기술하면서 조직의 탄탄한 구조가 더 적은 기공 형성과 관련이 있을 것이라는 부분을 강조하였다[6].

RME의 MMP-1 억제는 섬유아세포의 배양액 내 MMP-1 생성량으로 측정하였으며, 그 결과를 Figure 2C에 나타내었다. MMP-1 생성 유도인자로는 TNF-α가 사용되었다. TNF-α로 유도된 MMP-1 생성은 RME 처리 시, 감소되었으며, 구체적으로는 TNF-α를 기준으로 RME 10 μg/mL에서 25.11 ± 2.01%, 50 μg/mL에서 28.63 ± 0.25%의 MMP-1 생성 억제능을 보였다. 양성대조군으로 사용한 EGCG는 10 μM에서 54.94 ± 3.02%의 MMP-1 생성 억제능을 보였다. 이는 다른 연구에서 제시한, UV로 유도된 섬유아세포 내 MMP-1의 증가가 찔레꽃 에탄올 추출물 10 μg/mL에 의해

23.5% 감소된다는 결과 값과 비슷함을 알 수 있다[33]. 따라서 이 결과는 RME가 MMP-1의 생성을 억제하여 ECM의 구조를 유지함으로써 모공 확장을 억제할 가능성이 있음을 제시한다.

3.3.4. 찔레꽃 추출물의 히알루론산(Hyaluronic Acid) 합성 증가

히알루론산(hyaluronic acid, HA)은 피부 수분을 유지하는 능력을 지닌 선형의 음전하를 띠고 있는 다당류로, ECM과 상처 회복, 상피 및 신경 조직에서 다양한 역할을 수행한다[34]. 각질세포와 섬유아세포로부터 생성된 HA는 물과 결합하여 ECM에 대한 지지 역할을 하는데, 조직의 수화를 유지하거나 생체 내 분자들의 확산, 신호 및 교환을 조절하는 작용을 포함하여 물리적, 화학적, 생물학적으로 조직 항상성을 유지하는 중요한 역할을 수행한다[9]. 실제로 HA는 확장된 얼굴의 모공을 치료하기 위해 피내 주사용으로 많이 사용되는데, 이는 피부결의 개선과 함께 기공 크기를 줄인다는 결과가 있다[35]. 이는 HA의 합성이 ECM의 구조유지에 중요하다는 것을 의미한다.

RME의 HA 합성은 각질세포의 배양액 내 HA 생성량으로 측정하였으며, 그 결과를 Figure 2D에 나타내었다. HA 생성은 RME 처리 시 증가하였으며, 구체적으로는 RME 10 μg/mL에서 112.28 ± 5.50%, 50 μg/mL에서 132.05 ± 9.24%의 HA 생성능을 보였다. 양성대조군으로 사용한 retinoic acid는 1 μM에서 166.46 ± 15.81%의 HA 생성능을 보였다. 이는 같은 장미과에 속하는 아로니아 열매 추출물 200 μg/mL 보다는 높은 수준이다[36].

3.4. 찔레꽃 추출물의 피부모공 개선 확인

3.4.1. 피부 모공 면적 개선

제품 사용 직후, 사용 2 주 후의 피부 모공 면적 개선을 평가한 결과, 시험 제품(RME 2% 함유 에센스)을 사용한 시험군의 피부 모공 면적 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 42.15% ($p < 0.001$), 2 주 후 42.58% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었으며, 대조군(placebo)의 피부 모공 면적 개선율도 사용 전과 비교하여 사용 직후 14.87% ($p < 0.01$), 2 주 후 22.58% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었다. 따라서 시험 제품과 대조 제품 모두 피부 모공의 면적 개선에 도움을 주는 것으로 판단된다. 다만, 대조군 대비 시험군의 피부 모공 면적 개선을 평가한 결과, 제품 사용 직후($p < 0.001$)와 사용 2 주 후($p < 0.001$)에 시험군의 피

부 모공 면적이 대조군에 비해 유의미하게 개선되었으므로 시험 제품이 대조 제품 대비 안면 부위 피부 모공 면적 개선에 도움을 주는 것으로 확인되었다(Figure 3A)

3.4.2. 피부 모공 깊이 개선

제품 사용 직후, 사용 2 주 후의 피부 모공 깊이 개선을 평가한 결과, 시험군의 피부 모공 깊이 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 16.60% ($p < 0.001$), 2 주 후 17.39% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었으며, 대조군의 피부 모공 깊이 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 3.44%, 2 주 후 9.10% ($p < 0.05$)로 사용 2 주 후만 유의미하게 개선되었다. 따라서 시험 제품은 사용 직후와 사용 2 주 후, 대조 제품은 사용 2 주 후에 피부 모공 깊이 개선에 도움을 주는 것으로 판단된다. 다만, 대조군 대비 시험군의 피부 모공 깊이 개선을 평가한 결과, 제품 사용 직후

($p < 0.001$)와 사용 2 주 후($p < 0.01$)에 시험군의 피부 모공 깊이가 대조군에 비해 유의미하게 개선되었으므로 시험 제품이 대조 제품 대비 안면 부위 피부 모공 깊이 개선에 도움을 주는 것으로 확인되었다(Figure 3B).

3.4.3. 피부 모공 수 개선

제품 사용 직후, 사용 2 주 후의 피부 모공 수 개선을 평가한 결과, 시험군의 피부 모공 수 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 26.15% ($p < 0.001$), 2 주 후 30.58% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었으며, 대조군의 피부 모공 깊이 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 6.99%, 2 주 후 18.43% ($p < 0.001$)로 사용 2 주 후만 유의미하게 개선되었다. 따라서 시험 제품은 사용 직후와 사용 2 주 후, 대조 제품은 사용 2 주 후에 피부 모공 수 개선에 도움을 주는 것으로 판단된다. 다만, 대조군 대비 시험군의 피부 모

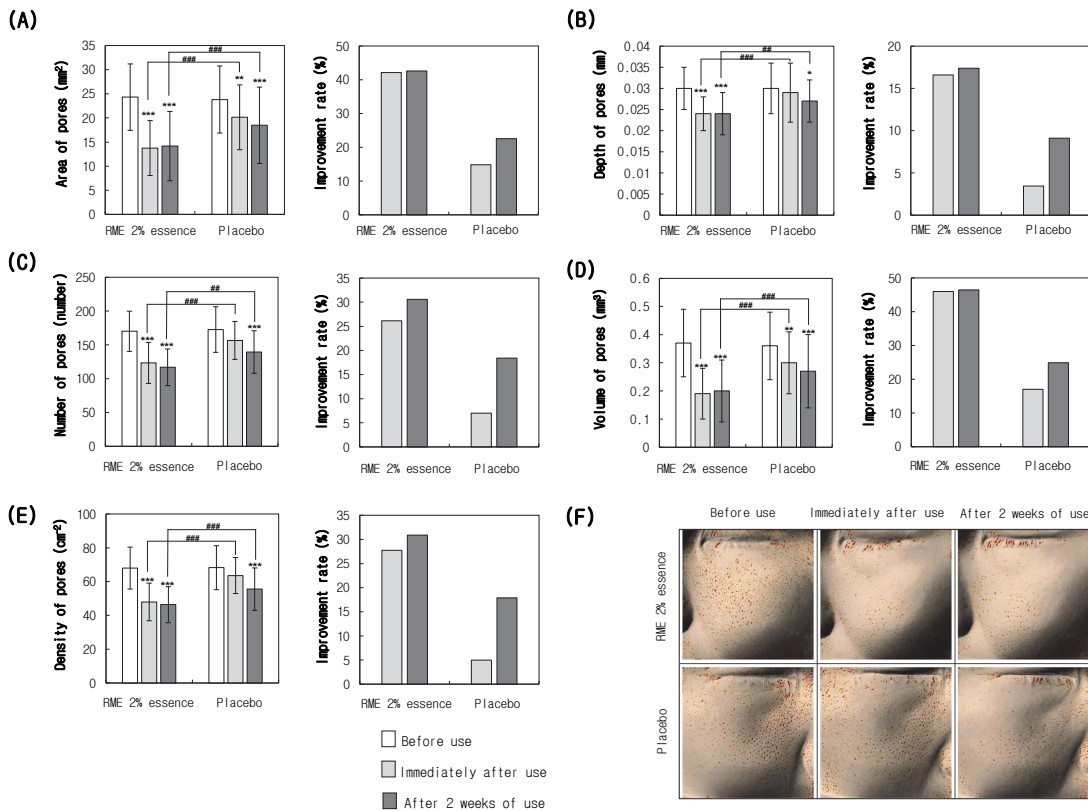


Figure 3. Skin pore improvement effect of RME. (A) The area of pores and improvement rate. (B) The depth of pores and improvement rate. (C) The number of pores and improvement rate. (D) The volume of pores and improvement rate. (E) The density of pores and improvement rate. (F) Images of facial pore improvement by Antera 3D and CS. Red spots means pores, and the deeper the depth, the darker the red. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ by repeated measured ANOVA with Bonferroni correction.

공 수 개선을 평가한 결과, 제품 사용 직후($p < 0.001$)와 사용 2 주 후($p < 0.01$)에 시험군의 피부 모공 수가 대조군에 비해 유의미하게 개선되었으므로 시험 제품이 대조 제품 대비 안면 부위 피부 모공 수 개선에 도움을 주는 것으로 확인되었다(Figure 3C).

3.4.4. 피부 모공 부피 개선

제품 사용 직후, 사용 2 주 후의 피부 모공 부피 개선을 평가한 결과, 시험군의 피부 모공 부피 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 46.00% ($p < 0.001$), 2 주 후 46.44% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었으며, 대조군의 피부 모공 부피 개선율도 사용 전과 비교하여 사용 직후 17.02% ($p < 0.01$), 2 주 후 24.85% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었다. 따라서 시험 제품과 대조 제품 모두 피부 모공 부피 개선에 도움을 주는 것으로 판단된다. 다만, 대조군 대비 시험군의 피부 모공 부피 개선을 평가한 결과, 제품 사용 직후($p < 0.001$)와 사용 2 주 후($p < 0.001$)에 시험군의 피부 모공 부피가 대조군에 비해 유의미하게 개선되었다. 따라서 시험 제품이 대조 제품 대비 안면 부위 피부 모공 부피 개선에 도움을 주는 것으로 확인되었다(Figure 3D).

3.4.5. 피부 모공 밀도 개선

제품 사용 직후, 사용 2 주 후의 피부 모공 밀도 개선을 평가한 결과, 시험군의 피부 모공 밀도 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 27.72% ($p < 0.001$), 2 주 후 30.91% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었으며, 대조군의 피부 모공 밀도 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 4.97%, 2 주 후 17.90% ($p < 0.001$)로 사용 2 주 후만 유의미하게 개선되었다. 따라서 시험 제품은 사용 직후와 사용 2 주 후, 대조 제품은 사용 2 주 후에 피부 모공 밀도 개선

에 도움을 주는 것으로 판단된다. 다만, 대조군 대비 시험군의 피부 모공 밀도 개선을 평가한 결과, 제품 사용 직후($p < 0.001$)와 사용 2 주 후($p < 0.001$)에 시험군의 피부 모공 밀도가 대조군에 비해 유의미하게 개선되었다. 따라서 시험 제품이 대조 제품 대비 안면 부위 피부 모공 밀도 개선에 도움을 주는 것으로 확인되었다(Figure 3E).

이 결과들을 종합하였을 때, 시간에 따른 대조군 대비 시험군의 피부 모공(면적, 깊이, 수, 부피, 밀도) 개선 정도를 비교한 결과, 피부 모공 파라미터 중 면적($p < 0.001$), 깊이($p < 0.05$), 수($p < 0.01$), 부피($p < 0.001$), 밀도($p < 0.001$)가 통계적으로 유의미하게 개선되었으므로, 시험 제품의 사용이 대조 제품 대비 피부 모공 개선에 도움을 주는 것을 알 수 있었다. Figure 3F는 Antera 3D CS를 이용하여 확인한 제품 사용 전과 사용 후의 피부 모공 개선 이미지이다.

3.5 찔레꽃 추출물의 피부피지 개선 확인

Sebumeter® SM 815를 이용하여 제품 사용 직후, 2 주 후에 코 옆 부위 피부 피지 개선을 평가한 결과, 시험군의 피부 피지 개선율은 사용 전과 비교하여 사용 직후 45.25% ($p < 0.001$), 2 주 후 35.79% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었으며, 대조군의 피부 피지 개선율도 사용 전과 비교하여 사용 직후 35.92% ($p < 0.001$), 2 주 후 27.27% ($p < 0.001$)로 유의미하게 개선되었다. 따라서 시험 제품과 대조 제품은 사용 직후와 사용 2 주 후에 피부 피지 개선에 도움을 주는 것으로 판단된다. 다만, 대조군 대비 시험군의 피부 피지 개선을 평가한 결과, 제품 사용 직후($p < 0.01$)와 사용 2 주 후($p < 0.001$)에 시험군의 피부 피지가 대조군에 비해 유의미하게 개선되었으므로, 시험 제품이 대조 제품 대비 코 옆 부위 피부 피지 개선에 도움을 주는 것으로 확인되었다(Figure 4).

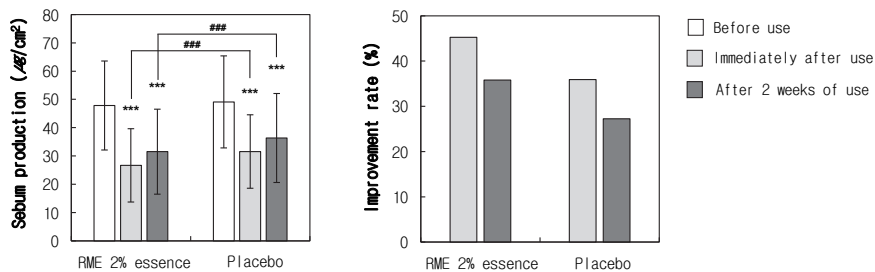


Figure 4. Sebum improvement effect of RME. Sebum was analyzed using a Sebumeter. * $p < 0.025$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$ by Wilcoxon Signed-Rank Test with Bonferroni correction, # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ by Wilcoxon Signed-Rank Test with Δ Delta data.

4. 결 론

본 연구는 모공 수축 및 개선 화장품 소재로서 천연물인 RME의 활용성을 제시하기 위해 시행되었다. 확장된 모공은 미용상 문제와 함께 심리적인 문제도 유발할 수 있기에 모공 축소와 관련하여 다양한 화장품의 사용과 함께 처방 및 시술이 이루어진다. 모공 확장의 주요 요인으로는 피지의 과도한 분비와 모공을 이루는 ECM구조의 손상이 있다. 본 연구는 이와 관련하여 RME가 과도한 피지 생성 억제와 함께 산화 스트레스, MMP-1, 11 β -HSD1 활성 억제와 HA 합성 증가와 같은 ECM에 영향을 줄 수 있는 효능을 지니고 있음을 확인하였다. 또한 수렴성을 지닌 TA 함량을 측정함으로써 RME가 모공 수축 능력을 지닐 수 있음을 *in vitro*에서 확인하였다. 마지막으로 인체적용시험을 통해 RME가 피부 모공 개선 및 피지 개선에 도움을 줄 수 있음을 최종 확인하였다. 이를 통해 RME는 모공 확장에 관여하는 기전들을 억제함으로써 모공 개선 및 모공 수축을 위한 화장품 소재로 사용 될 수 있음을 제안한다.

References

1. S. J. Lee, J. Seok, S. Y. Jeong, K. Y. Park, K. Li, and S. J. Seo, Facial pores: definition, causes, and treatment options, *Dermatol. Surg.*, **42**(3), 277 (2016).
2. V. Ki and C. Rotstein, Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care, *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, **19**(2), 173 (2008).
3. S. J. Kim, M. K. Shin, J. H. Back, and J. S. Koh, Pore volume is most highly correlated with the visual assessment of skin pores, *Skin Res. Technol.*, **20**(4), 429 (2014).
4. M. Roh, M. Han, D. Kim, and K. Chung, Sebum output as a factor contributing to the size of facial pores, *Br. J. Dermatol.*, **155**(5), 890 (2006).
5. F. Flament, G. Francois, H. Qiu, C. Ye, T. Hanaya, D. Batisse, S. Cointereau-Chardon, M. D. Seixas, S. E. Dal Belo, and R. Bazin, Facial skin pores: a multiethnic study, *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, **8**, 85 (2015).
6. B. Y. Kim, J. W. Choi, K. C. Park, and S. W. Youn, Sebum, acne, skin elasticity, and gender difference - which is the major influencing factor for facial pores?, *Skin Res. Technol.*, **19**(1), e45 (2013).
7. S. Lee, M. Cherel, S. Gougeon, E. Jeong, J. M. Lim, and S. G. Park, Identifying patterns behind the changes in skin pores using 3-dimensional measurements and K-means clustering, *Skin Res. Technol.*, **28**(1), 3 (2022).
8. P. Pittayapruek, J. Meephanan, O. Prapapan, M. Komine, and M. Ohtsuki, Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis, *Int. J. Mol. Sci.*, **17**(6), 868 (2016).
9. S. Amorim, C. A. Reis, R. L. Reis, and R. A. Pires, Extracellular matrix mimics using hyaluronan-based biomaterials, *Trends Biotechnol.*, **39**(1), 90 (2021).
10. A. Tiganescu, A. A. Tahrani, S. A. Morgan, M. Otranto, A. Desmoulière, L. Abrahams, Z. Hassan-Smith, E. A. Walker, E. H. Rabbitt, M. S. Cooper, K. Anrein, G. G. Lavery, and P. M. Stewart, 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase blockade prevents age-induced skin structure and function defects, *J. Clin. Invest.*, **123**(7), 3051 (2013).
11. J. Dong, J. Lanoue, and G. Goldenberg, Enlarged facial pores: an update on treatments, *Cutis*, **98**(1), 33 (2016).
12. Y. Kitahiro, H. Ikeda, H. T. Im, E. Kodaira, and M. Shibano, Phytochemical characterization of *Rosa multiflora* Thunb. (Rosaceae) in Japan and South Korea, with a focus on the bioactive flavonol glycoside 'multiflorin A', *J. Nat. Med.*, **73**(3), 555 (2019).
13. T. B. Lee, Y. K. So, S. Y. Kim, and J. Y. Hwang, Biological activities of cosmetic material from ten kinds of flower ethanol extracts, *Korean J. Medicinal Crop Sci.*, **28**(4), 260 (2020).
14. Z. Zhao, X. Zuo, C. Han, Y. Zhang, Y. Wang, S. Zhang, and W. Li, A novel purgative mechanism of multiflorin A involves changing intestinal glucose absorption and permeability, *Phytomedicine*, **114**, 154805 (2023).
15. Y. Yin, W. Li, Y. O. Son, L. Sun, J. Lu, D. Kim, X. Wang, H. Yao, L. Wang, P. Pratheeshkumar, A. J. Hitron, J. Luo, N. Gao, X. Shi, and Z. Zhang, Quercitrin protects skin from UVB-induced oxidative damage, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **269**(2), 89 (2013).
16. A. E. Hagerman and L. G. Butler, Protein precipitation method for the quantitative determination of tannins, *J. Agric. Food Chem.*, **26**(4), 809 (1978).

17. K. B. Roh, D. Park, and E. Jung, Inhibitory effects of *Prunella vulgaris* L. extract on 11 β -HSDI in human skin cells, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2018**, 1762478 (2018).
18. W. R. Wong, S. Kossodo, and I. E. Kochevar, Influence of cytokines on matrix metalloproteinases produced by fibroblasts cultured in monolayer and collagen gels, *J. Formos. Med. Assoc.*, **100**(6), 377 (2001).
19. D. A. Siwik, D. L. Chang, and W. S. Colucci, Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts *in vitro*, *Circ. Res.*, **86**(12), 1259 (2000).
20. T. Quan, Human skin aging and the anti-aging properties of retinol, *Biomolecules*, **13**(11), 1614 (2023).
21. B. Adamczyk, J. Simon, V. Kitunen, S. Adamczyk, and A. Smolander, Tannins and their complex interaction with different organic nitrogen compounds and enzymes: old paradigms versus recent advances, *ChemistryOpen*, **6**(5), 610 (2017).
22. D. H. Son, M. H. Nam, C. O. Hong, H. M. Seol, J. E. Yang, Y. B. Kim, C. T. Kim, and K. W. Lee, 5- α Reductase inhibitory effect and astringent activity of green apple rind extract on human keratinocytes and fibroblast cells, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**(4), 714 (2013).
23. F. Jimenez, T. F. Mitts, K. Liu, Y. Wang, and A. Hinek, Ellagic and tannic acids protect newly synthesized elastic fibers from premature enzymatic degradation in dermal fibroblast cultures, *J. Invest. Dermatol.*, **126**(6), 1272 (2006).
24. P. Velmurugan, E. R. Singam, R. R. Jonnalagadda, and V. Subramanian, Investigation on interaction of tannic acid with type I collagen and its effect on thermal, enzymatic, and conformational stability for tissue engineering applications, *Biopolymers*, **101**(5), 471 (2014).
25. H. Orak, H. Yagar, S. Isbilir, A. Demirci, and T. Gumus, Antioxidant and antimicrobial activities of white, green and black tea extracts, *Acta Alimentaria*, **42**(3), 379 (2013).
26. Y. Tu and T. Quan, Oxidative stress and human skin connective tissue aging, *Cosmetics*, **3**(3), 28 (2016).
27. J. S. Yeo, S. S. Chun, and J. H. Choi, Antioxidant activities of solvent extracts from *Rosa multiflora*, *J. Life Sci.*, **24**(11), 1217 (2014).
28. L. Hall and R. Hart, Role of corticosteroids in skin physiology and therapeutic potential of an 11 β -HSDI inhibitor: A review, *Int. J. Dermatol.*, **63**(4), 443 (2024).
29. P. Nuutinen, R. Riekkki, M. Parikka, T. Salo, P. Autio, J. Risteli, and A. Oikarinen, Modulation of collagen synthesis and mRNA by continuous and intermittent use of topical hydrocortisone in human skin, *Br. J. Dermatol.*, **148**(1), 39 (2003).
30. M. Terao, H. Murota, A. Kimura, A. Kato, A. Ishikawa, K. Igawa, E. Miyoshi, I. Katayama, 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair, *PLoS One*, **6**(9), e25039 (2011).
31. D. Borzyszkowska, M. Niedzielska, M. Kozłowski, A. Brodowska, A. Przepiera, K. Malczyk-Matysiak, A. Cymbaluk-Płoska, E. Sowińska-Przepiera, Evaluation of hormonal factors in acne vulgaris and the course of acne vulgaris treatment with contraceptive-based therapies in young adult women, *Cells*, **11**(24), 4078 (2022).
32. A. Pardo and M. Selman, MMP-1: the elder of the family, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **37**(2), 283 (2005).
33. C. S. Kwak, J. Yang, C. Y. Shin, and J. H. Chung, *Rosa multiflora* Thunb flower extract attenuates ultraviolet-induced photoaging in skin cells and hairless mice, *J. Med. Food*, **23**(9), 988 (2020).
34. V. Vachiramon, A. Namasondhi, T. Anunrangsee, C. Kositkuljorn, and N. Jurairattanaporn, A study of combined microfocused ultrasound and hyaluronic acid dermal filler in the treatment of enlarged facial pores in Asians, *J. Cosmet. Dermatol.*, **20**(11), 3467 (2021).
35. W. Qian, Y. K. Zhang, Y. Hou, W. Lyu, Q. Cao, Y. Q. Li, J. F. Fan, Effect analysis of intradermal hyaluronic acid injection to treat enlarged facial pores, *J. Cosmet. Dermatol.*, **17**(4), 596 (2018).
36. Y. H. Youn, Enhancing the effect of aronia extract on hyaluronic acid synthesis through liposome formation, *J. People Plants Environ.*, **23**(4), 465 (2020).