

**Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Wydział Farmaceutyczny
Studium Szkolenia Podyplomowego

mgr farm. Kinga Kawka

**Rola i znaczenie kwasu hialuronowego
w procesach starzenia się skóry**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej

*Kierownik specjalizacji:
dr n. med. Alicja Ciechanowicz
specjalista farmacji aptecznej*

Szczecin 2021r.

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Rola i znaczenie kwasu hialuronowego w organizmie	4
3. Kwas hialuronowy w profilaktyce starzenia się skóry	8
3.1. Kwas hialuronowy w suplementach diety	9
3.2. Preparaty do aplikacji zewnętrznej z kwasem hialuronowym	11
3.3. Zastosowanie kwasu hialuronowego w kosmetologii i medycynie estetycznej	13
4. Podsumowanie	16
5. Bibliografia	17

1. WSTĘP

Wraz z upływem czasu oraz rozwojem technologii, wśród kobiet na całym świecie nastąpiła wzmożona świadomość i potrzeba, aby zadbać o kondycję swojej skóry. Chęć spowolnienia efektów wpływających lat przyczyniła się do zwiększonego zapotrzebowania rynkowego na preparaty spowalniające efekty starzenia się skóry. Rosnąca świadomość kobiet co do czynników prowadzących do utraty sprężystości skóry, powstawania zmarszczek oraz chęć zachowania młodego i promiennego wyglądu powoduje, że profilaktyka przeciwstarzeniowa zyskuje coraz bardziej na znaczeniu [2, 17]. Chociaż procesów starzenia się skóry nie można zatrzymać, to dzięki odpowiednim zabiegom można znacznie je spowolnić [8, 17]. Stan i wygląd skóry zależy bowiem nie tylko od wieku, sposobu odżywiania, trybu życia, stosowanych używek, aktywności fizycznej, ekspozycji na promieniowanie UV, ale również od sposobu pielęgnacji. Skóra narażona jest bezustannie na działanie czynników zewnętrznych, przez co starzeje się szybciej niż pozostałe narządy ciała, a efekty są bardziej dostrzegalne [8, 20].

Wraz z wiekiem spadają możliwości regeneracyjne skóry, uwidaczniają się zmiany, które ograniczają jej funkcjonowanie (m.in. osłabienie roli barierowej, termoregulacji, odbierania bodźców czuciowych czy zdolności do syntezy wit. D) [8, 17, 18, 20]. Proces starzenia się skóry rozpoczyna się już około 20-30 roku życia i przebiega indywidualnie, w zależności od uwarunkowań organizmu i oddziaływania czynników środowiskowych [8, 18]. Jednymi z najczęstszych i najbardziej widocznych efektów starzenia się skóry są: wysuszenie, matowość czy zmarszczki. Pojawienie się tych problemów związane jest m.in. ze zmniejszeniem napięcia skóry, zniszczeniem włókien kolagenowych i elastynowych w tkance łącznej, przesuszeniem skóry i ubytkiem kwasu hialuronowego czy zmniejszeniem zawartości lipidów w naskórku, osłabieniem aktywności gruczołów łojowych i potowych wraz z wiekiem [8, 18, 20].

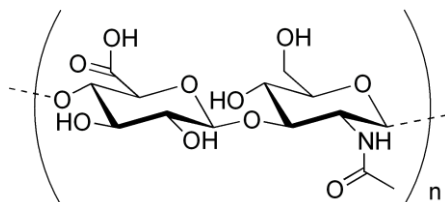
Zmarszczki to zagłębienia w skórze, które w zależności od głębokości przybierają formę linii, bruzd bądź fałdek i powstają pod wpływem utraty kolagenu, ruchów mimicznych i opadania tkanek [8]. W zależności od głębokości, zmarszczki najprościej można podzielić na powierzchowne i głębokie. Zmarszczki powierzchowne najczęściej zlokalizowane są w okolicach oczu (tzw. „kurze łapki”) i nie przekraczają 0,05 mm głębokości. Z kolei zmarszczki głębokie mierzą powyżej 0,05 mm głębokości i tworzą pionowe lub poziome bruzdy umiejscowione na czole, policzkach, dolnej części twarzy i szyi oraz niejednokrotnie wokół oczu. Zmarszczki mają charakter postępujący - z upływem lat jest ich coraz więcej i stają się coraz głębsze [8, 18].

Z wiekiem spada również zawartość kwasu hialuronowego w skórze, co jest związane z upośledzeniem funkcji produkujących go fibroblastów [10, 18]. Kwas hialuronowy z kolei stanowi istotny składnik m.in. macierzy zewnątrzkomórkowej, odgrywa kluczową rolę w nawodnieniu tkanek

oraz nadawaniu im odpowiedniego turgoru, napięcia i elastyczności oraz odpowiada za utrzymanie równowagi wodno-elektrolitowej w skórze. Obniżenie zawartości kwasu hialuronowego jest więc nierozdzielnie związane z efektem wysuszenia i pomarszczenia skóry [1, 2, 7, 18]. Efektami niedoboru kwasu hialuronowego w skórze są nie tylko zbyt małe uwodnienie skóry, powstawanie zmarszczek, pogłębienie fałdów, zmiany objętości, ale także zaburzenie transportu metabolitów pomiędzy komórkami oraz dysfunkcja w zakresie odporności skóry i gojenia się ran [26]. Mając powyższe na uwadze, zasadnym wydaje się zastosowanie pochodnych kwasu hialuronowego w ramach uzupełnienia jego niedoborów w organizmie, zarówno w postaci suplementacji doustnej, jak również w formie kosmetyków, czy zabiegów medycyny estetycznej. Wprowadzenie kwasu hialuronowego do produktu kosmetycznego nadaje mu właściwości nawilżające, zabezpiecza przed wysychaniem preparatu, pozytywnie wpływa na elastyczność skóry, chroni warstwę rogową skóry przed negatywnym działaniem czynników zewnętrznych oraz zmniejsza przeznaskórkową utratę wody [1, 2, 7, 12, 22].

2. ROLA I ZNACZENIE KWASU HIALURONOWEGO W ORGANIZMIE

Kwas hialuronowy (HA) jest występującym naturalnie polisacharydem liniowym, należącym do glikozaminoglikanów (GAG), składającym się z powtarzających się sekwencji disacharydowych kwasu D-glukuronowego i N-acetylo-D-glukozyminy połączonych za pomocą wiązań β -1,3 i β -1,4-glikozydowych (Rys. 1) [1,6,12,13].



Ryc. 1 Wzór chemiczny kwasu hialuronowego (HA) [źródło: yadda.icm.edu.pl]

Pojedynczy łańcuch kwasu hialuronowego może składać się od 20 do nawet 200 sekwencji disacharydowych. Masa cząsteczkowa 1 podjednostki wynosi ok. 400 daltonów (Da), zaś liczba podjednostek disacharydowych może przekraczać liczbę 10 tys. co oznacza, że masa cząsteczkowa HA może osiągać rozmiary 4×10^7 Da [6].

Fizjologiczną postacią kwasu hialuronowego, w jakiej występuje w tkankach, jest jego sól sodowa - hialuronian sodu [6, 12, 16]. Unikalną cechą HA jest nieswoistość gatunkowa i tkankowa, co oznacza, że jest on identyczny we wszystkich żywych organizmach, ma taką samą budowę chemiczną zarówno w organizmie człowieka, jak i innych kręgowców oraz bakterii. Jego obecności nie wykryto natomiast u grzybów, roślin i insektów [9].

Miejszem syntezy HA w organizmie zwierząt jest błona komórkowa, a w procesie jego powstawania główną rolę odgrywa enzym - syntaza hialuronowa usytuowana po wewnętrznej stronie błony komórkowej i cechująca się wysoką aktywnością. Uczestniczy ona w naprzemiennym łączeniu reszt kwasu glukuronowego i N-acetyloglukozaminy i jest w stanie spolimeryzować około 100 cząsteczek monosacharydów na sekundę w warunkach *in vitro* [26]. Podczas syntezy, HA przemieszczany jest przez błonę komórkową do przestrzeni pozakomórkowej, co umożliwia wzrost polimeru i uzyskanie cząsteczek o dużych rozmiarach [6]. U ssaków stwierdzono występowanie trzech syntaz hialuronowych: Has 1, Has 2 i Has 3, dwie pierwsze katalizują powstawanie HA o masie cząsteczkowej 2×10^6 Da, trzecia – najaktywniejsza, polimeryzuje duże ilości HA o wielkości cząstek do 2×10^5 Da [4, 6, 9].

Organizm dorosłego człowieka zawiera ok. 15 g hialuronianu sodu, który występuje w różnych tkankach, jak również może być on połączony z komórkami za pomocą receptorów znajdujących się na ich powierzchni i pośredniczyć w wielu ważnych procesach fizjologicznych [9, 10]. W największej ilości HA występuje we frakcji proteoglikanów w macierzy zewnątrzkomórkowej tkanki łącznej. Ponad połowa (ok. 56%) znajdującego się w organizmie człowieka HA zlokalizowana jest w skórze, szczególnie w przestrzeni międzykomórkowej. Szacuje się, że w skóra właściwa zawiera 200-500 $\mu\text{g/ml}$ HA, a naskórek 100 $\mu\text{g/ml}$ [26]. W organizmie człowieka kwas hialuronowy występuje również w chrząstkach i mazi stawowej, gdzie pełni m.in. ważny strukturalnie element macierzy oraz bierze udział w chondrogeniezie, a także w ciele szklistym oka, gdzie współodpowiada za jego strukturę i funkcje oraz współtworzy m.in. film łzowy. HA odgrywa również istotną rolę w biomechanicznych właściwościach strun głosowych [21], a także występuje w ludzkich nerkach wpływając na homeostazę oraz wspólnie z wazopresyną regulując reabsorpcję wody do rdzenia nerkowego [29]. Badania wskazały na udział HA w wielu procesach związanych z owulacją i zapłodnieniem, a wysoką zawartość HA (o dużej masie cząsteczkowej) obserwowano w tkance łącznej pępowiny ludzkiej (4100 $\mu\text{g/ml}$) [26]. Badacze wskazują również na istotną rolę kwasu hialuronowego w rozwoju embrionalnym człowieka [29]. Obecność HA w wielu tkankach, w tym również w ścianie naczyń krwionośnych, w płucach, mózgu i tkance mięśniowej świadczy o jego istotnej roli biologicznej w organizmie [6, 9, 10, 12, 13]. Funkcje biologiczne HA w organizmie ludzkim zależą od wielkości cząsteczek polimeru [26]. Na masę cząsteczki HA wpływa zarówno lokalizacja, jak i rodzaj tkanki, w której on występuje - wielkocząsteczkowa postać HA wykazuje aktywność przeciwzapalną, immunosupresyjną, chroni tkanki przed uszkodzeniem i wpływa na ich integralność, a także bierze udział w procesach owulacji, zapłodnienia i embriogenezy [9, 10]. Polimery o średniej wielkości, złożone z 25-50 disacharydów, wykazują działanie przeciwzapalne, stymulują procesy immunologiczne i naczyniotwórcze. W tkankach położonych w pobliżu nowotworu złośliwego

obserwuje się natomiast nadmierną produkcję kwasu hialuronowego o niewielkich masach cząsteczkowych, co może przyczyniać się do nasilenia agresywności procesu nowotworowego [3, 10]. Wielkocząsteczkowa forma HA pełni więc w organizmie rolę homeostatyczną, nie wykazując zdolności aktywowania procesów immunologicznych, natomiast HA degradowany do drobnocząsteczkowych fragmentów podczas procesów zapalnych czy onkogenezy, wykazuje zdolność indukowania w komórkach śródbłonkowych, nabłonkowych, dendrytycznych, w fibroblastach czy też makrofagach, ekspresji genów zapalnych, z następową ekspresją chemokin i cytokin [29]. Kwas hialuronowy pełni również istotną rolę w procesie gojenia ran – w ostatnim etapie drobnocząsteczkowe fragmenty HA stymulują wytwarzanie czynników TGF- β 1 i TGF- β 2, które odpowiadają za tworzenie blizn. Z kolei wielkocząsteczkowy kwas hialuronowy nasila ekspresję TGF- β 3- czynnika wzrostowego, który znacznie redukuje proces bliznowacenia [21].

W medycynie klinicznej, kwas hialuronowy stosowany jest jako marker do diagnozowania wielu chorób, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, nowotwory, schorzenia wątroby [11, 29], natomiast w farmacji stosowany jest w celu przedłużania działania leków o krótkim okresie półtrwania [11].

Unikalne właściwości HA, dzięki którym znalazł on szerokie zastosowanie zarówno w medycynie (m.in. chirurgii, ortopedii, okulistyce, otolaryngologii, ginekologii, dermatologii), jak i medycynie estetycznej i kosmetyce, wynikają z jego biogodności i niepowtarzalnego charakteru jego cząsteczek, które występując powszechnie w pozakomórkowej macierzy wszystkich tkanek zwierzęcych, odgrywają istotną rolę w utrzymaniu ich strukturalnej integralności.

Dzięki nieprzeciętnej budowie cząsteczkowej HA cechuje się zdolnością wiązania dużych ilości wody - 1g kwasu hialuronowego wiąże nawet 6l wody (tj. ok. 250 cząsteczek wody) [6, 8, 12, 21]. Cząsteczka HA ma zdolność do zwiększania swojej objętości nawet 1000-krotnie i formułowania swobodnej i trwałej sieci, tworząc roztwory o dużej lepkości i elastyczności, które wypełniają przestrzeń międzykomórkową. Dzięki możliwości wiązania wody, kwas hialuronowy wykazuje właściwości wiskoplastyczne tj. lepkoelastyczne, odpowiada za utrzymanie prawidłowego nawilżenia, turgoru i napięcia macierzy zewnątrzkomórkowej, a także wpływa na różnicowanie komórek i angiogenezę, ruchliwość komórek i ich migrację, jak również pobudza proliferację fibroblastów, indukuje syntezę endogennego HA, kolagenu oraz elastyny, chroni komórki przed wolnymi rodnikami, a także pełni funkcje immunoregulujące [3, 10, 11]. Złożoność właściwości fizykochemicznych kwasu hialuronowego oraz jego funkcji biologicznych wynika z faktu, że HA przejawia także właściwości cząsteczki sygnałowej i w organizmie wchodzi w interakcję ze swoistymi białkami wiążącymi tzw. hialadherynami. Wśród białek wiążących HA wyróżnia się białka związane z błonami komórkowymi

(CD44, RHAMM, receptory Toll-podobne: TLR-4 i TLR-2, LYVE-1, HARE) oraz białka występujące w macierzy zewnątrzkomórkowej (białko wiążące LP, agrekan, brewikan, wersykan) [6, 9, 21].

Około 1/3 puli HA w organizmie ulega codziennej wymianie, a zdegradowane cząsteczki zostają zastąpione nowo zsyntezowanymi. Szybkość reakcji rozkładu HA zależy od rodzaju tkanki - najszybciej usuwany jest z krwi - w przeciągu 2-5 minut, w skórze okres półtrwania wynosi 12 godzin, w chrząstkach ok. 1-3 tygodnie, a w ciele szklistym oka ponad 2 miesiące. Nieznaczna część tego biopolimeru ulega rozkładowi w miejscu syntezy, część wędruje wraz z limfą do węzłów chłonnych (gdzie ulega degradacji), pozostała zaś część dostaje się do krążenia ogólnego, z którego usuwana jest przez komórki śródbłonkowe naczyń zatokowych wątroby, a minimalne ilości wydalane są przez nerki [6]. Degradacja enzymatyczna zachodzi z udziałem hialuronidaz oraz lizosomalnych egzoglikozydaz, ale może nastąpić również na drodze nieenzymatycznej - przy udziale reaktywnych form tlenu (RFT) tj. wolnych rodników. Poprzez zwiększanie naturalnej ochrony antyoksydacyjnej organizmu można wpłynąć na zmniejszenie ilości wolnych rodników, a co za tym idzie zapobiegać degradacji HA. Nieenzymatyczna degradacja kwasu hialuronowego zachodzi nie tylko przy udziale wolnych rodników, ale również pod wpływem pH, ultradźwięków czy też temperatury [6]. W procesie degradacji HA ważną rolę odgrywają kwas askorbinowy oraz pochodne żelaza [6].

Kwas hialuronowy został odkryty i wyizolowany z ciała szklistego oka bydłęcego w 1934 roku przez Karla Meyera i Johna Palmera. Dwadzieścia lat później Weissman i Meyer opracowali strukturę HA wyizolowanego z pępowiny ludzkiej, a w roku 1961 użyto go po raz pierwszy do celów medycznych (podczas operacji okulistyki) [8]. Początkowo kwas hialuronowy izolowany był z tkanek zwierzęcych, m.in. grzebieni kogucich, gałek ocznych kręgowców, skóry rekina, czy pępowiny. Pierwszym komercyjnym produktem zawierającym HA pozyskany z grzebienia koguta był „Healon”, wykorzystywany z powodzeniem podczas operacji gałki ocznej jako substancja uzupełniająca, regenerująca i odbudowująca ciało szkliste oka [4].

Proces pozyskiwania HA ze źródeł zwierzęcych obciążony jest kilkoma dość istotnymi wadami, m.in. ryzykiem zanieczyszczenia białkami, które mogą wykazywać działanie alergenne, obecnością śladowych ilości kationów metali (co może prowadzić do zmiany właściwości HA) oraz kwasów nukleinowych, prionów (bydłęcych), wirusów (ptasich), co może nieść ryzyko przeniesienia chorób zakaźnych. Z tego względu konieczne jest stosowanie wymagających procedur, służących oczyszczeniu otrzymanego ze źródeł zwierzęcych HA, a sama metoda jest czasochłonna i kosztowna [26]. Rozwój medycyny umożliwił wytwarzanie rekombinowanego kwasu HA w warunkach laboratoryjnych, bazując na hodowli odpowiednich szczepów bakterii. Kwas hialuronowy wyizolowano po raz pierwszy z chorobotwórczych bakterii z rodzaju *Streptococcus*. W chwili obecnej najczęściej wykorzystywanymi szczepami do produkcji HA są naturalne szczepy *S. equi* i *S. equi subsp.*

Zooepidemicus oraz *Bacillus subtilis*. Pozyskiwanie HA z wykorzystaniem mikroorganizmów również nie jest pozbawione wad, niesie ze sobą ryzyko m.in. mutacji w szczepach bakteryjnych oraz możliwość wytwarzania różnych toksyn, w tym pirogennych i immunogennych [26]. Niemniej przez wzgląd na bezpieczeństwo oraz złożone kwestie technologiczne, zasadnym jest uznanie metod biotechnologicznych stosowanych do syntezy kwasu hialuronowego za bardziej preferowane [4, 6, 9, 15].

3. KWAS HIALURONOWY W PROFILAKTYCE STARZENIA SIĘ SKÓRY

Woda stanowi ok. 60% masy ciała dorosłego człowieka, a HA utrzymuje znaczną część tej wody (wodę hydratacyjną) w organizmie. W skórze umiejscowiona jest ponad połowa ustrojowych zasobów hialuronianu, determinując jej sprężystość, wilgotność i pożądaną strukturę, a ponadto zapewniając transport jonów i składników odżywczych oraz tworząc elastyczną płynną macierz, z którą mogą łączyć się włókna kolagenowe i elastyczne. HA zapewnia również prawidłową aktywność komórek należących do układu immunologicznego skóry (SIS), wspomaga regenerację i proliferację uszkodzonych komórek skóry oraz proces gojenia się ran, a także tworzy barierę ochronną zapobiegając przenikaniu bakterii i eliminując wolne rodniki oraz wzmacniając właściwości ochronne skóry, choćby przed szkodliwym działaniem promieni UV [8, 10]. Prawidłowe stężenie kwasu hialuronowego w skórze zapobiega powstawaniu zmarszczek oraz niekorzystnym zmianom kształtu i konturu twarzy.

Kwas hialuronowy syntetyzowany jest w skórze przez fibroblasty i keratynocyty, a jego szacunkowy czas półtrwania wynosi u ssaków ok. 12 godzin [8, 11]. Zlokalizowany jest nie tylko w skórze właściwej, ale także w naskórku [11]. Zawartość kwasu hialuronowego w skórze nie jest stała. Podwyższony poziom HA obserwuje się w przebiegu procesów zapalnych toczących się w skórze, wzrasta on w trakcie gwałtownej proliferacji, regeneracji i w procesach naprawczych tkanek [11]. Podwyższony poziom HA w tkance otaczającej ranę obserwuje się m.in. w procesie gojenia się ran.

Wykazano również, że wraz z upływem czasu, zmniejsza się ilość kwasu hialuronowego w organizmie, w tym także w skórze [8, 11, 18, 23]. Ten naturalny proces stopniowej redukcji ilości glikozaminoglikanów w skórze rozpoczyna się już w wieku 25 lat i między 25 a 50 r.ż. ilość HA zostaje zmniejszona o 50% [8, 11]. Do największego spadku zawartości kwasu hialuronowego dochodzi w górnych partiach skóry, podczas gdy w warstwie podstawowej naskórka ta ilość wzrasta [11]. W skórze starszej HA zanika całkowicie w naskórku, a obserwuje się jego obecność w warstwie brodawkowatej skóry właściwej [11]. Po około 80 r.ż. kwas hialuronowy ulega całkowitemu zanikowi, a co za tym idzie, zmniejsza się objętość oraz lepkość macierzy pozakomórkowej, zmniejsza się stopień odżywienia skóry, następuje spowolnienie procesu odbudowy i proliferacji komórek [23]. Niedobór

HA wynikający ze starzenia się organizmu oraz niekorzystnego działania promieni słonecznych prowadzi do utraty elastyczności i zmniejszenia liczby włókien kolagenowych i w konsekwencji obniżenia sprężystości skóry, jej suchości, wiotkości i pojawienia się zmarszczek.

Przez wzgląd na istotną rolę, jaką odgrywa w skórze, kwas hialuronowy znalazł szerokie zastosowanie nie tylko w kosmetologii, ale również chirurgii estetycznej i plastycznej, w celu poprawy wyglądu skóry twarzy, korekty fałdów nosowo-wargowych, łuków brwiowych, kości policzkowych, powiększenia ust, drobnych korekcyj nosa czy podbródka [1, 10].

W profilaktyce przeciwstarzeniowej skóry wykorzystuje się kwas hialuronowy w aplikacji zewnętrznej (jako składnik preparatów kosmetycznych), suplementację doustną oraz w zabiegach medycyny estetycznej (m.in. mezoterapia, korekta zmarszczek, wypełniacze) [1, 3, 8, 11].

3.1. KWAS HIALURONOWY W SUPLEMENTACH DIETY

Preparaty HA stosowane doustnie w suplementacji jego niedoborów można podzielić na produkty zalecane w celu poprawy kondycji i nawilżenia skóry oraz preparaty mające za zadanie wspomagać leczenie chorób zwyrodnieniowych stawów. Preparaty mające wpływać na jakość skóry dzieli się na drobno- i wielkocząsteczkowe. Według producentów preparaty wielkocząsteczkowe mają większą zdolność wiązania wody, dzięki czemu dobrze nawilżają i wygładzają skórę odwodnioną [11]. Skuteczność doustnej suplementacji HA w terapii suchej, starzejącej się skóry była dotychczas przedmiotem bardzo nielicznych badań, jednak najnowsze doniesienia naukowe potwierdzają możliwość wchłaniania i docierania do skóry wielkocząsteczkowego kwasu hialuronowego [11]. Jedną z pierwszych prac dowodzących wchłaniania i rozkładu w tkankach podanego doustnie wysokocząsteczkowego kwasu hialuronowego (HA) dostarczył w 2002 roku Balogh ze współpracownikami [19]. W kolejnym z przeprowadzonych badań, zastosowano doustną suplementację HA w dawce 100 mg przez okres 6 tygodni. Pierwsze efekty związane z zauważalnym wzrostem nawilżenia skóry miały miejsce już po 2-4 tygodniach trwania badania. Po 6 tygodniach, ocena korneometryczna wykazała znaczący wzrost stopnia nawilżenia skóry u 80% osób biorących udział w badaniu [28]. Doustne stosowanie HA było dobrze tolerowane. Dzięki szybkiemu metabolizmowi i eliminacji z ustroju, nie zachodzi ryzyko akumulacji w organizmie nawet przy zastosowanych dawkach rzędu 360 mg/dzień. Wchłanianie HA z podania *per os* wykazano na poziomie nawet 90% [28].

Tabela 1. Wybrane doustne preparaty kwasu hialuronowego (HA)

Nazwa preparatu	Zawartość HA w sugerowanej dawce dobowej	Pozostałe składniki preparatu	Opis producenta
SOLGAR Kwas hialuronowy kolagen kompleks	120mg	Hydrolizowany kolagen typu II, siarczan chondroityny, wit. C	Suplement diety zawierający najważniejsze składniki niezbędne do prawidłowego funkcjonowania skóry i stawów oraz zwalczania zwyrodnieniowych skutków starzenia się organizmu
Olimp Hialumax Duo	40-80mg	-	Suplement diety uzupełniający niedobory kwasu hialuronowego, pozwalający na poprawę wyglądu skóry, a także funkcjonowanie tkanki łącznej.
Olimp Perfect skin hydro-complex	25mg	Kolagen, krzemionka, biotyna, ekstrakt z pestek winogron, , zielonej herbaty, wit. C, E, cynk, miedź, mangan, selen, cystyna, beta-karoten, likopen	Perfect skin hydro-complex to suplement diety firmy Olimp Labs przeznaczony w szczególności dla kobiet, które dbają o zdrową skórę.
INNOVUM beauty shot	15 mg	Wit. A, B ₂ , niacyna, biotyna, kwas pantotenowy, Wit. B ₆ , B ₁₂ , cynk, hydrolizat kolagenu	Preparat przeznaczony dla osób dążących do utrzymania pięknego i zdrowego wyglądu skóry, włosów i paznokci.
DoppelHerz Aktiv premium LiftingCOMPLEX	100mg	Wit. C, E, kwas pantotenowy, biotyna, beta-karoten, cynk, selen	Preparat zawiera wysoką dawkę kwasu hialuronowego oraz składniki antyoksydacyjne i odżywcze o działaniu sprzyjającym zachowaniu młodego wyglądu skóry. Kompleks zawiera wysokie dawki składników o silnie synergistycznym działaniu na skórę właściwą, co wspiera działanie odmładzające kwasu hialuronowego.

Skuteczność HA po podaniu doustnym wynika z faktu, że po jego podaniu dociera on do skóry bez względu na to, czy został poddany depolimeryzacji i częściowo wchłonięty w jelitach (wraz ze spadkiem masy cząsteczkowej wzrasta jego absorpcja), czy dotarł tam w postaci niezmięnionej (HA wysokocząsteczkowy), wchłonięty i transportowany przez układ limfatyczny [28]. Dużą rolę we wchłanianiu kwasu hialuronowego w jelitach odgrywa flora bakteryjna, w szczególności szczepy *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium* [28]. Po dotarciu kwasu hialuronowego do miejsca przeznaczenia, tj. skóry, wykazuje on pobudzający wpływ na fibroblasty, prowadząc do produkcji endogennego kwasu hialuronowego, jak również kolagenu i elastyny, co wpływa na elastyczność i utrzymanie napięcia skóry. Wzrost endogennego kwasu hialuronowego w skórze właściwej i naskórku wpływa na opóźnienie procesów starzenia [11]. Z kolei wysoka higroskopijność HA odpowiada za nadanie skórze właściwego nawilżenia, determinuje utrzymanie pożądanej sprężystości i struktury, zapewnia transport składników odżywczych i jonów [11, 28].

Ze względu na szeroki wybór suplementów diety z HA na rynku farmaceutycznym, zasadnym wydaje się rozpatrzenie również tej drogi podania kwasu hialuronowego w celu poprawy jakości skóry. Aktualnie dostępne, pojedyncze prace na ten temat, przedstawiają często odmienne wyniki i opierają

się na niewielkiej liczebności badanych grup jednak, jak wykazano powyżej, niektóre badania wskazują na istnienie racjonalnej podstawy dla doustnej suplementacji kwasu hialuronowego w celu poprawy jakości skóry i funkcji stawów [11].

3.2. PREPARATY DO APLIKACJI ZEWNĘTRZNEJ Z KWASEM HIALURONOWYM

W kosmetologii wykorzystywana jest głównie wybitna zdolność kwasu hialuronowego do wiązania znacznych ilości wody, stąd stał się on składnikiem wielu preparatów nawilżających, ochronnych i przeciwstarzeniowych [23]. Istotnym parametrem podczas produkcji preparatów kosmetycznych jest masa cząsteczkowa zastosowanego kwasu hialuronowego. Cząsteczki o ciężarze większym niż 100 kDa mają ograniczoną możliwość przenikania przez nieuszkodzony naskórek, a bogata w lipidy i zawierająca niewielką ilość wody warstwa rogowa naskórka nie sprzyja transportowi hydrofilowych cząsteczek HA do głębszych warstw naskórka i skóry właściwej. W takim przypadku, działanie hialuronianu polega przede wszystkim na stworzeniu warstwy okluzyjnej na powierzchni naskórka, a co za tym idzie na ograniczeniu przeznaskórkowej utraty wody. Już 0,5 % stężenie tego związku w preparacie pozwala na wytworzenie filmu na powierzchni skóry, przez co kosmetyki zawierające HA ograniczają transpirację [2, 14, 21, 23]. Wykazano również, że zawartość HA w kosmetykach zwiększa odporność skóry na działanie czynników zewnętrznych, chroniąc ją przed podrażnieniem i zmniejszając ryzyko alergii, wpływa łagodząco i kojąco, ułatwia gojenie i regenerację oraz działa przeciwświądowo. Dodatkowo w kosmetologii związek ten stosowany jest często jako promotor wchłaniania ułatwiający wprowadzenie innych substancji aktywnych w głąb skóry oraz jako składnik zapobiegający wysychaniu kosmetyków [8].

W kosmetykach kwas hialuronowy występuje w trzech formach strukturalnych, a ich zestawienie w preparatach nosi nazwę warstwy hialuronowej:

- Formie wielcząsteczkowej, która utrzymuje się na skórze, tworząc cienką błonę półprzepuszczalną, chroniącą przed odparowaniem wody;
- Formie średnicząsteczkowej, która silnie nawilża warstwę rogową, powodując natychmiastowy, ale krótkotrwały efekt wygładzenia i ujędrnienia;
- Formie krótkocząsteczkowej, która wnika w głębsze warstwy skóry, powodując silne i długotrwałe nawilżenie [2].

W wielu produktach kosmetycznych przeznaczonych do pielęgnacji twarzy, szyi, skóry wokół oczu, takich jak: serum, kremy i żele, fluidy, toniki, jak również w kosmetykach do pielęgnacji ciała (antycellulitowych oraz przeciw rozstępom) stosuje się HA w postaci hialuronianu sodu [6, 12]. Mimo że HA nie jest immunogeny, dopuszczalne bezpieczne stężenie kwasu hialuronowego lub jego pochodnych nie powinno przekraczać 2% [12]. W praktyce w preparatach kosmetycznych najczęściej

występuje 1% roztwór kwasu hialuronowego w ilości 1-5%. Niekiedy zamykany jest on w liposomach, co ułatwia przenikanie HA w głąb naskórka [11].

W badaniach mających na celu ocenę działania przeciwzmarszczkowego oraz porównanie przenikalności przez skórę HA o różnej wielkości cząsteczek (badano polimery o masie cząsteczkowej: 50, 130, 300, 800 i 2000kDa) wykazano, że zastosowanie 0,1 % kwasu hialuronowego w preparatach kosmetycznych znacząco zwiększa nawilżenie i elastyczność skóry, jak również pozytywnie wpływa na spłycenie zmarszczek i bruzd [12, 27]. Wykazano także, że najskuteczniejsze działanie przeciwzmarszczkowe posiadały formułacje preparatów, w których masa cząsteczek kwasu hialuronowego wynosiła 50 i 130 kDa, co potwierdza jednoznacznie, że zdolność przenikania HA przez naskórek do głębszych warstw skóry jest ograniczona i bezpośrednio skorelowana z jego wielkością [12, 27].

Ze względu na wyraźnie zwiększone, szczególnie w ostatnich latach, zainteresowanie przeciwstarzeniowymi i nawilżającymi preparatami kosmetycznymi zawierającymi kwas hialuronowy, ich udział w rynku drogeryjnym i farmaceutycznym stale się powiększa. Największe firmy kosmetyczne proponują coraz to nowe połączenia HA z innymi składnikami aktywnymi np. retinolem czy saponiną [12]. Na rynku obecne są preparaty z kwasem hialuronowym rejestrowane jako kosmetyki, dermokosmetyki czy wyroby medyczne [23]. Bogata oferta rynkowa wynika nie tylko z unikalnych właściwości tego polimeru, związanych ze zdolnością wiązania dużej ilości wody, ale również z bezpieczeństwa jego stosowania, przez wzgląd na jego biogodność, brak toksyczności, właściwości alergizujących czy drażniących HA [23].

Niestety HA stosowany w kosmetykach zwykle nie osiąga poziomu skóry właściwej, dlatego korzyści z jego stosowania w tych produktach dotyczą jedynie powierzchni skóry – dzięki nim naskórek staje się dobrze nawodniony oraz wygładzony, głównie poprzez ograniczenie transepidermalnej utraty wody TEWL (*Transepidermal Water Loss*). W celu przeniknięcia warstwy naskórka i wprowadzenia HA w głębsze warstwy skóry jego cząsteczki zamykane są w struktury liposomów, które wnikają do komórek i tam uwalniają swoją zawartość, w wyniku czego HA skutecznie neutralizuje wolne rodniki hydroksylowe oraz nadtlenkowe, chroniąc przed uszkodzeniem struktury lipidowej oraz opóźniając procesy starzenia [23]. Istotną właściwością produktów kosmetycznych z HA, w przeciwieństwie do kremów zawierających w składzie wodę, jest możliwość stosowania ich również w zimie, przy niekorzystnych warunkach atmosferycznych i ujemnych temperaturach [29].

Wszystkie znane i liczące się na rynku firmy, wytwarzające produkty dermokosmetyczne dostępne w polskich aptekach, posiadają w swoim portfolio wyroby kosmetyczne zawierające HA lub jego pochodne (Tabela 2).

Tabela 2. Wybrane wyroby kosmetyczne dostępne w aptekach, zawierające kwas hialuronowy i jego pochodne [21, 25, www.vichy.pl, www.drirenaeris.com, www.laroche-posay.pl, www.dermika.pl, www.labo-svr.com, www.ziaja.com, www.dermedic.pl]

Nazwa	Producent	Postać	Postać kwasu hialuronowego	Dodatkowe składniki
Liftactiv supreme SPF 30	VICHY	Krem	Hialuronian sodu	filtr SPF 30, niacynamid, adenozyzna i ramnoza
CLINIC WAY 1+2	Dr IRENA ERIS	Krem pod oczy	Hialuronian sodu	woda wapienna, proteiny roślinne i FGF1®- aktywny czynnik wzrostu
Redermic R	LA ROCHE POSAY	Krem pod oczy	Hialuronian sodu	retinol, adenozyzna, kofeina i tauryna
Mesoterapist	DERMIKA	Krem	Hialuronian sodu	wyciągi z czarnej orchidei, winorośli, słodkich migdałów
Hialiq Spectrum	DERMIKA	Krem	Kwas hialuronowy	HA o zróżnicowanych masach cząsteczkowych, dodatkowo biolipidy
Densitium Creme	SVR	Krem	Kwas hialuronowy	masło karite
Krem nawilżający 30+	ZIAJA	Krem	Hialuronian sodu	polisacharydy, olej makadamia, bawełniany i glicerydy kokosowe
Hydrain3 Hialuro	DERMEDIC	Krem	Kwas hialuronowy	filtry UVA i UVB, gliceryna, alantoina i mocznik

3.3. ZASTOSOWANIE KWASU HIALURONOWEGO W KOSMETOLOGII I MEDYCYNIE ESTETYCZNEJ

Pomysł stosowania HA w terapii zmarszczek nie jest nowy – już w latach 60 XX w. firma Pharmacia Upjohn zwróciła uwagę na hialuronian, jako substancję odgrywającą istotną rolę w profilaktyce starzenia, przy czym cząsteczka kwasu okazała się zbyt duża, aby przeniknąć z preparatu kosmetycznego do skóry. Stąd pojawiła się idea podawania kwasu hialuronowego śródskórnym [11].

W dermatologii estetycznej kwas hialuronowy zastosowano po raz pierwszy w roku 1992 (w Europie w 1996 roku), jednak ze względu na krótki okres półtrwania naturalnego HA, wynoszący w skórze zaledwie ok. 12 godzin, konieczne było jego ustabilizowanie przez usieciowanie, czyli chemiczne łączenie krzyżowe cząsteczek HA. Proces ten pozwolił uzyskać bardziej stabilne molekuly, które mają taką samą biokompatybilność jak naturalny HA, zachowują powinowactwo do wody i zwiększają swoją objętość tworząc trójwymiarową sieć (żel), są jednak nierozpuszczalne w wodzie i dzięki temu utrzymują się w tkankach przez dłuższy okres czasu. Taka modyfikacja zapewnia również odporność na działanie hialuronidazy - enzymu rozkładającego HA oraz nadaje odpowiednią gęstość i lepkość stosowanemu preparatowi [23]. Najczęściej wykorzystywaną metodą modyfikacji HA jest sieciowanie za pomocą epoksydów, aldehydów czy sulfonów dwuwinylowych [12]. W postaci usieciowanej (o przedłużonym okresie półtrwania) HA wykorzystywany jest z powodzeniem w terapii

zmarszczek, wypełnianiu ust, natomiast w celu rewitalizacji skóry zastosowanie znalazły również preparaty nieusieciowane [29].

Zabiegi z użyciem kwasu hialuronowego stanowią wysoki odsetek wszystkich procedur znajdujących zastosowanie w dermatologii estetycznej. Wskazaniami do zastosowania HA w postaci iniekcji są m.in. redukcja zmarszczek (szczególnie niepoddających się toksynie botulinowej), wypełnienie bruzd nosowo-wargowych, wolometria (poprawa i podkreślenie rysów twarzy), wypełnienie ubytków pourazowych i pooperacyjnych, powiększanie ust i modelowanie ich konturu oraz ujędrnianie i odmładzanie skóry twarzy, szyi i rąk, a także ograniczanie objawów starzenia się skóry (mezoterapia) [5, 6, 12, 21, 23]. Ze względu na biokompatybilność i bezpieczeństwo stosowania, HA znalazł zastosowanie jako wypełniacz tkanek miękkich, stosowany w iniekcjach mających na celu redukcję zmarszczek [2, 23]. Stosuje się go w formie implantów lub żeli, częściowo lub całkowicie nasyconych wodą, co daje efekt wypełnienia tkanki (stąd określenie „wypełniacz”) [21]. Zastosowanie HA w postaci iniekcji pozwala również na szybkie uzyskanie efektu liftingu i odmłodzenia, jak również pomaga opóźnić procesy starzenia się skóry. Wykazano, że śródskórne wstrzyknięcie substancji czynnych powoduje m.in. zwiększenie metabolizmu komórkowego, stymuluje fibroblasty do produkcji elastyny oraz kolagenu, poprawia mikrokążenie w skórze i tkance podskórnej czy nawodnienie macierzy zewnątrzkomórkowej. Obecnie za pomocą kwasu hialuronowego można również przeprowadzić zabiegi powiększania i modelowania piersi, kształtowania ud, łydek, czy pośladków - odmładzanie i modelowanie ciała za pomocą stabilizowanego HA stało się alternatywą dla zabiegów chirurgicznych [5, 8]. Podanie HA za pomocą wstrzyknięć eliminuje ryzyko infekcji i przyspiesza proces rekonwalescencji [5, 21].

W związku z powyższym, z roku na rok wzrasta odsetek zabiegów wykonywanych z użyciem kwasu hialuronowego, jak również różnorodność dostępnych na rynku preparatów zawierających ten składnik. Wszystkie zawierają w składzie kwas hialuronowy, różnią się jednak m.in.: stężeniem HA w preparacie, stopniem jego usieciowania (preparaty o słabym, średnim, mocnym lub bardzo mocnym stopniu usieciowania), rodzajem substancji, z jaką HA został połączony, a także lepkością i kalibracją (preparaty o bardzo wysokiej kalibracji służą do modelowania kształtów ciała) [11, 24]. W przypadku wypełniania bruzd nosowo-wargowych, zmarszczek międzybrwiowych, czy korekty ust stosuje się bardziej usieciowane i gęste wypełniacze, w przypadku drobnych, płytkich zmarszczek preferuje się mniej usieciowane, płynne preparaty HA, wypełniacze o dużym stężeniu HA znalazły zastosowanie w odbudowie objętości twarzy u osób starszych. Efekty podania HA są widoczne od razu, a czas działania zależy od rodzaju podanego preparatu, miejsca podania oraz wieku osoby i trybu życia jaki prowadzi [8].

Tabela 3. Wybrane preparaty kwasu hialuronowego (HA) stosowane w medycynie estetycznej w formie żelu [12, 21, www.zmarszczki.pl, www.aestheticpharma.pl]

Nazwa preparatu	Producent	Stężenie HA [mg/ml]	Objętość (ml)	Informacja producenta
Restylane	Q Med.	20	0,4 0,7	Pierwszy preparat HA zarejestrowany przez FDA do użytku w medycynie estetycznej, zawiera kwas hialuronowy pochodzenia niezwierzęcego, linia Restylane różni się w zależności od przeznaczenia wielkością cząsteczek HA, natomiast stężenie HA we wszystkich preparatach jest takie samo. Połączenie HA z lidokainą w linii Restylane Lidocaine pozwala na zwiększenie komfortu i eliminuje konieczność wcześniejszego podania znieczulenia. Efekt po zabiegu utrzymuje się od 6 do 12 miesięcy (w zależności od stanu skóry pacjenta).
Juvederm ultra 2	ALLERGAN	24	0,55	Wypełnienie drobnych zmarszczek i linii, szczególnie w okolicach oczu. Jest to połączenie HA i lidokainy.
Juvederm ultra 3	ALLERGAN	24	0,55	Wypełnienie średnich i głębokich zmarszczek np. fałd nosowo-wargowych.
Juvederm ultra 4	ALLERGAN	24	0,8	Intensywne wypełnienie bruzd, znacznych zagłębień skóry i głębokich zmarszczek. Stosowany również do korekty kształtu ust i powiększenia kości policzkowych.
Juvederm voluma	ALLERGAN	20	2	Połączenie HA z lidokainą, wykorzystywany do przywracania objętości twarzy, policzków, podbródka, pozwala podkreślić linię żuchwy, uwydatnić kości policzkowe, przywraca skórze elastyczność, objętość i nawilżenie - efekt delikatnego liftingu. Uzyskany efekt utrzymuje się do 24 miesięcy.
Surgiderm 18	ALLERGAN	18	0,8	Korekta powierzchownych zmarszczek twarzy
Surgiderm 24XP	ALLERGAN	24	0,8	Wypełnienie średnich zmarszczek twarzy oraz modelowanie konturu ust i ich powiększenia.
Surgiderm 30XP	ALLERGAN	24	0,8	Wypełnienie średnich i/lub głębokich zmarszczek twarzy poprzez wstrzyknięcie w środkową i/lub głęboką warstwę skóry właściwej, powiększenie objętości i modelowanie ust.
Surgiderm 30	ALLERGAN	24	0,8	Wypełnienie głębokich zmarszczek na twarzy poprzez wstrzyknięcie w głęboką warstwę skóry właściwej, powiększenia objętości warg i kości policzkowych.
Surgilips	ALLERGAN	20	0,8	Powiększanie objętości ust, modelowanie kształtu warg oraz wypełnianie zmarszczek promienistych wokół ust.
Surgilift	ALLERGAN	13,5	1	Poprawa uwodnienia i elastyczności skóry, poprzez liczne iniekcje w miejsce połączenia skóry i naskórka oraz w powierzchowną warstwę skóry właściwej.
Hylaform	Biomatrix Inc.	6	0,6 1,2	Korekta umiarkowanych do ciężkich zmarszczek i fałdów twarzy (takich jak fałdy nosowo-wargowe), do wstrzykiwania do środkowej i głębokiej warstwy skóry właściwej.

Dostępne są publikacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa niektórych preparatów kwasu hialuronowego, przede wszystkim usieciowanych, w tym „Restylane” - pierwszego preparatu HA zarejestrowanego w 2003 r. przez FDA (*The Food and Drug Administration*) do użytku w medycynie estetycznej. Jako substancja naturalnie występująca w organizmie HA nie powoduje alergii, a ewentualne niezadowalające efekty zabiegu: nieprawidłowe, nadmierne podanie wypełniacza, pojawienie się grudek i nierówności na skutek zbyt płytkiego podania, można w łatwy sposób odwrócić poprzez zastosowanie hialuronidazy- enzymu rozkładającego kwas hialuronowy [11, 25]. Przeciwwskazaniem do iniekcji HA są okres ciąży i karmienia piersią, a także ogólnoustrojowe infekcje (w tym choroby skóry) oraz aktywny proces nowotworowy. Przed zabiegiem należy unikać przyjmowania leków zmniejszających krzepliwość krwi. W przypadku delikatnej, wrażliwej skóry aplikacja HA może wywołać przemijające zaczerwienienie, obrzęk i ból w miejscu podania preparatu, a także powstanie siniaka. Objawy te ustępują zwykle w przeciągu 3 dni od zabiegu [8].

Kwas hialuronowy znalazł również szerokie zastosowanie w profilaktyce przeciwstarzeniowej w kosmetologii [2, 12, 23]. Jednym z najczęściej stosowanych zabiegów, którego celem jest wspomoczenie transportu HA w głąb skóry jest mezoterapia igłowa [2, 23]. Jest to zabieg polegający na bezpośrednim wprowadzeniu HA do skóry twarzy, szyi, dekoltu, biustu, a także dłoni poprzez mikronakłucia. Efektem takiego działania jest wzrost nawilżenia skóry oraz pobudzenie produkcji kolagenu, co sprzyja rewitalizacji skóry [23].

4. PODSUMOWANIE

Kwas hialuronowy (HA) jest glikozaminoglikanem tworzącym włókna tkanki łącznej. Jest naturalnym składnikiem tkanek ludzkich, niewywołującym reakcji alergicznych, nieposiadającym właściwości drażniących i ulegającym biodegradacji. W organizmie występuje w postaci soli – hialuronianu sodu, najobficiej w tkance chrzęstnej, płynie maziowym, cieple szklistym oka oraz skórze.

Kwas hialuronowy jest jedną z najefektywniejszych substancji nawilżających, przeciwstarzeniowych i ochronnych, wykorzystywanych w kosmetologii, medycynie estetycznej oraz do produkcji preparatów do twarzy i ciała. Uwodniony kwas hialuronowy pełni w skórze rolę sita, które kontroluje transport wody oraz ogranicza przenikanie patogenów.

Fotostarzenie i starzenie fizjologiczne to podstawowe elementy wpływające na zmniejszenie zawartości kwasu hialuronowego w macierzy zewnątrzkomórkowej i odpowiedzialne za kliniczne objawy starzenia się skóry takie, jak: zmarszczki, bruzdy, zwiotczenie i utrata jej elastyczności.

W profilaktyce przeciwstarzeniowej skóry wykorzystuje się kwas hialuronowy w aplikacji zewnętrznej (jako składnik preparatów kosmetycznych), suplementację doustną oraz w zabiegach medycyny estetycznej (m.in. mezoterapia, korekta zmarszczek, wypełniacze). Z uwagi na aspekt

ekonomiczny i technologiczny, obecnie HA otrzymuje się głównie na drodze fermentacji bakterii z rodzaju *Streptococcus* i *Bacillus subtilis*.

W kosmetykach do użytku zewnętrznego zastosowana wielkość i struktura cząsteczek kwasu hialuronowego sprawia, że nie wnika on w głąb skóry lecz manifestuje swe działanie wyłącznie na jej powierzchni, tworząc w miejscu aplikacji warstwę okluzyjną. Zabezpiecza ona skórę przed utratą wody, przez co poprawia nawilżenie naskórka. W medycynie estetycznej HA znajduje zastosowanie w iniekcjach korygujących zewnętrzne oznaki starzenia się skóry (zmarszczki, bruzdy, wolumetria). Z jego pomocą możliwe jest także korygowanie kształtu tkanek miękkich. Preparaty żelowe, tzw. wypełniacze zawierają usieciowany, stabilniejszy kwas hialuronowy, dzięki czemu efekty zastosowania preparatu utrzymują się zdecydowanie dłużej - od kilkunastu miesięcy do kilku lat. Dla porównania - efekt nawilżenia skóry po zastosowaniu kremu z HA utrzymuje się tylko kilka godzin. Mimo to, coraz większa liczba producentów kosmetyków włącza kwas hialuronowy do formułacji oferowanych kremów. W zależności od wielkości zastosowanych cząsteczek HA, kosmetyk wykazuje działanie nawilżające, a nawet redukujące zmarszczki (przy HA o masie 50 oraz 130 kDa). Producenci kosmetyków prześcigają się w tworzeniu coraz to nowszych produktów łączących działanie kwasu hialuronowego z innymi składnikami aktywnymi, w celu skuteczniejszej profilaktyki oraz łagodzenia widocznych oznak starzenia się skóry.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Abbas Bukhari S.N., Roswandi N.L., Waqas M., Habib H., Hussain F., Khan S., Amlizan Ramli M.N., Ei Thu H., Hussain Z.: Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, volume 120, part B, 1682-1695.
2. Bernat M., Matysiak-Nawrocka M., Cioczek W.: Składniki aktywne w kosmetykach przeciwstarzeniowych. *Kosmetologia Estetyczna*, 2016, 6, vol. 5, 575-579.
3. Salwowska N.M., Bębenek K.A., Żądło D.A., Wcisło-Dziadecka D.: Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2016, 15, 520-526.
4. Sze J.H., Brownlie J.C., Love C.A.: Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech*, 2016, 6, 67-76.
5. Hedén P., Sellman G., von Wachenfeldt M., Olenius M., Fagrell D.: Body shaping and volume restoration: the role of hyaluronic acid. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2009, 33(3), 274-282.

6. Kucia M.: Właściwości i zastosowanie kwasu hialuronowego w kosmetologii i medycynie estetycznej. *Kosmetologia Estetyczna*, 2017, 4, vol. 6, 329-335.
7. Goraj A., Piotrowska A.: Możliwości wykorzystania glonów i składników z nich pozyskiwanych w przemyśle kosmetycznym. *Kosmetologia Estetyczna*, 2019, vol. 8(3): 293-299.
8. Przylipiak A.: *Podstawy Medycyny Estetycznej*, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2014
9. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S.: Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*, 2018, 10(7), 701-737.
10. Korzeniowska K., Pawlaczyk M.: Kwas hialuronowy- nie tylko kosmetyk. *Farmacja Współczesna*, 2014, 7, 72-76.
11. Wilk-Jędrusik M.: Kwas hialuronowy w dermatologii estetycznej i kosmetologii: intradermoterapia, suplementacja doustna oraz aplikacja zewnętrzna. Rozprawa doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2013.
12. Olejnik A., Gościańska J., Nowak I.: Znaczenie kwasu hialuronowego w przemyśle kosmetycznym i medycynie estetycznej. *Chemik*, 2012, 66, 2, 129-131.
13. Walker K., Basehore B.M., Goyal A., Bansal P., Zito P.M.: Hyaluronic Acid. *StatPearls*, 2020.
14. Shigefuji M., Tokudome Y.: Nanoparticulation of hyaluronic acid: A new skin penetration enhancing polyion complex formulation: Mechanism and future potential. *Materialia*, 2020, Vol. 14, 100879
15. Attia Y.A., Al Nazawi A.M., Elsayed H., Sadik M.W.: Carbon nanotubes catalyzed UV-trigger production of hyaluronic acid from *Streptococcus equi*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2021, Vol. 28, 1, 484-491.
16. Malinowska K., Klimczak A., Możdżan M., Modranka R., Śmigiel K., Piątkowski P., Miecz-Sadowska A., Skowerski Ł., Zajdel R., Levadna T., Zielińska-Bliźniewska H., Tomaszewski W.: Rola kwasu hialuronowego w wybranych jednostkach chorobowych. *Medycyna Sportowa*, 2018, 4, Vol. 34, 197-212.
17. Wronowska L., Rodak I.: Ocena świadomości kobiet o procesie starzenia się skóry oraz możliwościach zabiegowych w gabinecie kosmetycznym. *Kosmetologia Estetyczna*, 2020, 3, Vol. 9, 319-328.
18. Resich-Kozieł L., Niemyska K.: Rodzaje oraz przyczyny starzenia się skóry. *Kosmetologia Estetyczna*, 2020, 1, Vol. 9, 17-22.
19. Balogh L., Polyak A., Mathe D. i wsp.: Absorption, uptake and tissue affinity of highmolecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56 (22): 10582-10593.

20. Kozioł A.: Przeciwwstarzeniowe substancje czynne oraz metody aplikacji oparte na nanotechnologii. *Kosmetologia Estetyczna*, 2020, 2, Vol. 9, 213-218.
21. Sobczak-Żmuda K., Pasker B., Sosada M.: Kwas hialuronowy i jego pochodne jako składniki współczesnych produktów leczniczych, kosmetyków i suplementów diety. *Farmacja Polska*, 2014, 1, 48-54.
22. Klauzińska O., Niewęgłowska M., Kalicińska J., Nowak P., Śpiewak R.: Wpływ stosowania kremu z kwasem laktobionowym i hialuronowym na przezskórną utratę wody. *Kosmetologia Estetyczna*, 2017, 6, Vol. 6, 594-596.
23. Zawadzka P., Dąbrowska D., Zavlayova O.: Zastosowanie kwasu hialuronowego w profilaktyce przeciwstarzeniowej i walce z oznakami starzenia się skóry. *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce*, 2017, 54-59.
24. Tazbir M.: Kwas hialuronowy jako jedna z alternatyw w zapobieganiu starzenia się skóry. *Acta Clinica et Morphologica*, 2012, tom 15, nr 1, 28-35.
25. Buhren B.A., Schrupf H., Hoff N-P., Bölke E., Hilton S., Gerber P.A.: Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *European Journal of Medical Research*, 2016, 21:5.
26. Czajkowska D., Milner-Krawczyk M., Kazanecka M.: Kwas hialuronowy- charakterystyka, otrzymywanie i zastosowanie. *Biotechnology and Food Science*, 2011, 75, 55-70.
27. Essendoubi M., Gobinet C., Reynaud R., Angiboust J.F., Manfait M., Piot O.: Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *Skin Research and Technology*, 2015, 0:1-8.
28. Paruzel M.: Doustna suplementacja kwasu hialuronowego- aktualny stan wiedzy. *Aesthetica*, 2018, 28: 62-66.
29. Maciejewska A., Schroeder G.: Kwas hialuronowy, „Nanotechnologia, kosmetyki, chemia supramolekularna”. *Cursiva*, 2010, 63-87.