

Kwas hialuronowy – nie tylko kosmetyk

The hyaluronic acid is not only a cosmetic

Katarzyna Korzeniowska¹, Mariola Pawlaczyk²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Kwas hialuronowy to polimer występujący we wszystkich organizmach żywych. Z wiekiem jego ilość maleje, co skutkuje między innymi starzeniem się skóry – powstawaniem zmarszczek, znacznym ograniczeniem elastyczności i napięcia skóry. Jako substancja fizjologiczna, czyli bezpieczna dla organizmu, z dużą możliwością wiązania wody stosowany jest w profilaktyce i terapii w wielu dziedzinach medycyny – medycynie estetycznej, ortopedii, okulistyce czy ginekologii. Produkty z kwasem hialuronowym występują w wielu postaciach farmaceutycznych, dostępnych jako produkty lecznicze oraz kosmetyki w różnych wskazaniach do stosowania. (*Farm Współ 2014; 7: 72-76*)

Słowa kluczowe: kwas hialuronowy, skóra

Summary

Hyaluronic acid is a polymer present in all living organisms. Its quantity decreases with age, which results in skin aging - the formation of wrinkles, a significant reduction in skin elasticity and tension. As a physiological substance, safe for the body and with large water-binding ability, it is used in prevention and therapy in many areas of medicine - aesthetic medicine, orthopedics, ophthalmology, or gynecology. The products with hyaluronic acid exist in many pharmaceutical forms, available as medicinal products and cosmetics for various uses. (*Farm Współ 2014; 7: 72-76*)

Keywords: hyaluronic acid, skin

Kwas hialuronowy (KH) został po raz pierwszy wyizolowany w 1934 roku przez Karla Meyera i Johna Palmera z ciała szklistego oka bydłęcego. Miejsce odkrycia oraz szklisty i przezroczysty wygląd zdecydowały o jego nazwie, zaczerpniętej z greckiego słowa *hyalos*, co znaczy szkło. Pięćdziesiąt lat później Andre Balazs po raz pierwszy wykorzystał tę substancję do celów komercyjnych i opatentował w procesie piekarniczym jako zamiennik jaj kurzych. Odkrył jednocześnie, że cząsteczka nie jest wbrew nazwie kwasem, lecz biopolimerem - nierozgałęzionym polisacharydem zbudowanym z polimerów dwucukrów: kwasu D-glukuronowego i N-acetylo-D-glukozaminy, połączonych wiązaniami β 1-3 glukuronowymi, któ-

rych liczba w łańcuchu dochodzić może do 30 000 dwucukrów a masa cząsteczkowa waha się od 10^5 do 10^7 Da [1,2].

KH izolowany jest z różnych części organizmów zwierzęcych: gałek ocznych kręgowców, skóry rekina, pępowiny, a największą jego zawartość, 7500 μ g/ml, stwierdzono w grzebieniach kogucich. W celu otrzymania substancji jako materiał wykorzystuje się również ludzką pępowinę. Stosowanie kwasu hialuronowego pochodzenia zwierzęcego wiąże się z możliwością wystąpienia reakcji nadwrażliwości, ze względu na zawartość związków, powstających w efekcie połączenia kwasu z innymi polimerami, zmianą właściwości kwasu z powodu obecność śladowych ilości kationów

metali oraz indukowaniem cytokin prozapalnych. Współczesne metody otrzymywania i oczyszczania KH wykorzystują różne szczepy bakterii [3,4].

KH występuje we wszystkich organizmach żywych zazwyczaj w postaci soli sodowej hialuronianu sodu. Organizm dorosłego człowieka o masie ciała 70 kg, zawiera około 15 g kwasu w postaci hialuronianu sodu [3]. Fizjologiczne stężenie kwasu hialuronowego wahające się od 10 do 100 $\mu\text{g/l}$, wzrasta u pacjentów z marskością wątroby, reumatoidalnym zapaleniem stawów i sklerodermią. Codziennie około 1/3 puli kwasu w organizmie ulega wymianie, a zdegradowane i usunięte formy zostają zastąpione nowo zsyntezowanymi cząsteczkami. Decydujący wpływ na szybkość reakcji rozkładu ma rodzaj tkanki. Miejscem degradacji jest obszar syntezy i pierwotnego występowania w tkance oraz węzły chłonne, do których kwas transportowany jest przy pomocy limfy. KH najdłużej, bo przez dwa miesiące, usuwany jest z ciała szklistego oka oraz chrząstek (od 1 do 3 tygodni). Najszybciej natomiast eliminowany jest z krwi i skóry, odpowiednio przez 2 do 5 minut oraz około 12 godzin [5,6].

KH w największej ilości występuje w organizmie ludzkim w tkance łącznej, między innymi w macierzy zewnątrzkomórkowej (extracellular matrix, ECM), w skórze i naskórku, gdzie jego zawartość wynosi odpowiednio od 200 do 500 $\mu\text{g/ml}$ oraz 100 $\mu\text{g/ml}$, chrząstce, maziówce stawów, ścianie naczyń, ciele szklistym oka, krążkach międzykręgowych kręgosłupa oraz w galarecie Whartona otaczającej naczynia pępowinowe, w płucach, nerkach, mózgu i tkance mięśniowej [3,7]. ECM jest nie tylko elementem budulcowym, ale odgrywa także istotną rolę w formowaniu tkanek, w lokalizacji i migracji komórek, determinując ich kształt i uczestnicząc w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych. Z właściwości substancji zewnątrzkomórkowej wynika też rola, jaką HA odgrywa w procesie starzenia się skóry. Ten wysoce hydrofilny polimer odpowiada za utrzymanie prawidłowego nawilżenia, turgoru i napięcia, zapewnienie odpowiednich odstępów w ECM, wpływa na różnicowanie komórek i angiogenezę, zwiększa ruchliwość komórek i ich migrację, pobudza proliferację fibroblastów, indukuje syntezę endogennego HA, kolagenu, elastyny, chroni komórki przed wolnymi rodnikami i pełni funkcje immunoregulujące [8-10].

Lokalizacja i rodzaju tkanki, w której obecny jest KH wpływa na jego masę cząsteczkową. Natomiast wielkość cząsteczek polimeru determinuje funkcje

biologiczne kwasu w organizmie ludzkim. Postać wielkocząsteczkowa, poza aktywnością przeciwzapalną i immunosupresyjną, bierze również udział w procesach owulacji, zapłodnieniu i embriogenezie. Poprzez wpływ na integralność tkanek, zabezpiecza je przed apoptozą i uszkodzeniami. Ten rodzaj kwasu hamuje również fagocytozę. Małocząsteczkowe formy kwasu natomiast nasilają procesy zapalne, apoptozę i angiogenezę. Nadmierna synteza małowcząsteczkowego kwasu hialuronowego ma miejsce w tkankach położonych w pobliżu komórek nowotworu złośliwego, co może nasilać agresywność procesu nowotworowego (przerzutu w raku piersi czy jelita grubego). Efektem reakcji z powierzchniowymi receptorami komórek rakowych jest zwiększenie ich przeżywalności i inwazyjności [3,11-13].

Anionowa budowa kwasu umożliwia wiązanie dużych ilości wody. Ponadto ta unikalna właściwość wynika również z posiadania wysokiej aktywności osmotycznej, co skutkuje przyciąganiem znacznych ilości wody na drodze osmozy. Cząsteczki kwasu hialuronowego to jedne z najbardziej hydrofilowych cząsteczek występujących przyrodzie, a każda jego cząsteczka może związać 250 cząsteczek wody. Polimerowy charakter kwasu zapewnia mu właściwości lepkosprężyste [3,14].

Kwas hialuronowy to przykład związku chemicznego, znajdującego szerokie zastosowanie w rozlicznych dziedzinach medycyny.

Około 50% całkowitej puli tego związku występuje w skórze, co spowodowało jego szerokie stosowanie nie tylko w kosmetologii, ale również chirurgii estetycznej i plastycznej, w celu poprawy wyglądu skóry twarzy, fałdów nosowo-wargowych, łuków brwiowych, kości policzkowych, powiększenia ust, drobnych korekcyj nosa czy podbródka. Zwiótnienie skóry i pojawienie się zmarszczek w procesie starzenia są rezultatem zmniejszającej się wraz z wiekiem syntezy i ilości kwasu hialuronowego w organizmie. Natomiast implanty z tym kwasem stosowane są w wypełnianiu zmarszczek i wklęsłych blizn na twarzy [15,16].

Żele kosmetyczne zawierają kwas częściowo lub całkowicie nasycony wodą. Pierwsze z nich poprzez wchłanianie wody z otoczenia, zwiększają swoją objętość i dają efekt wolumizacji. Ponieważ charakteryzują się one większą elastycznością, ich efektywność przewyższa żele zawierające kolagen. Hialuronidazy i wolne rodniki obecne w skórze rozkładają podany do skóry kwas hialuronowy. Degradacja ta oraz

słabe właściwości biomechaniczne kwasu powodują dodawanie do preparatów tzw. środków sieciujących, które tworzą połączenia pomiędzy cząsteczkami kwasu hialuronowego utrudniające docierania czynników rozkładających do łańcuchów polimerów [3,7]. Właściwości okluzyjne KH powodują, że kosmetyki z jego zawartością tworzą zbliżony do naturalnego film chroniący warstwę rogową naskórka. Działa on też jako substancja spajająca i uczestniczy w tworzeniu barier biologicznych ograniczających rozprzestrzenianie się substancji chemicznych i bakterii. KH to również składnik kremów ochronnych i nawilżających, które bezpiecznie można stosować w okresie zimowym [6].

Związek ten występujący w naskórku ulega szybkim przemianom co 1-2 dni, podczas gdy skórny jest bardziej trwały, ale jego metabolizm jest mniej poznany. Synteza kwasu hialuronowego zachodzi z udziałem syntaz (HAS-1,2,3) produkowanych przez błony plazmatyczne, zaś w katabolizmie związku uczestniczy rodzina hialuronidaz (HYAL-1, HYAL-2, HYAL-3). W tkance uszkodzonej HA niszczone jest także na drodze nie enzymatycznej w mechanizmie depolimeryzacji indukowanej wolnymi rodnikami [18,19].

Z wiekiem zawartość kwasu w skórze znacząco obniża się, co wraz ze zmianami zachodzącymi we włóknach sprężystych i kolagenowych powoduje odwodnienie, spadek elastyczności i zaniki skóry, co klinicznie przejawia się suchością skóry, występowaniem zmarszczek i bruzd [20]. Zmiany zachodzące w ECM w związku ze zmniejszoną koncentracją KH powodują także spadek właściwości lepkosprężystych skóry, doprowadzając do osłabienia skóry i jej wzmożonej podatności na urazy oraz postępującej z wiekiem kruchości naczyń krwionośnych [21,22]. Utrata ochronnych właściwości mechanicznych skóry skutkuje samoistnymi otarciami, zaburzeniem procesu gojenia ran i powstawaniem głębokich krwiaków rozwarstwiających skóry [21-23].

Dowiedziano, że występowanie i pogłębianie się zmarszczek, niezależnie od wieku, jest czynnikiem ryzyka rozwoju owrzodzeń odleżynowych [23,24]. Badania wskazują na korzystne efekty miejscowego stosowania retinoidów oraz fragmentów hialuronianu o określonej wielkości cząsteczki [25-27]. Miejscowa aplikacja hialuronianu o masie 50-400 kDa na skórę myszy powodowała wzrost naskórka i zwiększała zawartość HA [25], zaś u chorych z objawami niewydolności skóry znacznie redukowała zmiany zanikowe

[26]. Natomiast stosowanie hialuronianu o wielkości 1-50 kDa i 400-1,000 kDa nie wpływało na proliferację keratynocytów *in vitro* i *in vivo* [26]. Średniej wielkości cząsteczki kwasu o masie 50-400 kDa w połączeniu z retinaldehydem, stosowane przez 90 dni, znacząco zredukowały objawy fotostarzenia skóry, mierzone skalą Larniera [27], wywierają efekt ochronny na keratynocyty ludzkie poddane napromienianiu UVB [28]. Stosowane miejscowo fragmenty KH o niskiej masie (≥ 50 kDa) wykazują dobrą penetrację i wpływają na ekspresję genów odpowiedzialnych za różnicowanie keratynocytów oraz spójność ECM oraz hamują cytokiny zapalne [29]. Pavic i wsp. wykazali, że miejscowa aplikacja 0,1% kremu z fragmentami hialuronianu poprawiała elastyczność i nawilżenie skóry, przy czym najlepsze efekty kliniczne uzyskano stosując HA o masie 50 i 130 kDa; wyniki były lepsze w porównaniu z HA o większej masie [30]. Miejscowo stosowane fragmenty kwasu o wielkości cząsteczki od 50-400 kDa redukują kliniczne objawy starzenia skóry [31].

Korzystny wpływ kwasu hialuronowego na proces zapalny oraz mechanikę stawu uzasadnia jego wykorzystanie w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów. Zmniejszenie natężenia bólu i poprawa czynności stawu to efekty dostawowego (kolanowego, łokciowego czy biodrowego) podania kwasu hialuronowego. Pomimo, że związek ten zaliczany jest do wolno działających leków objawowych stosowanych w chorobie zwyrodnieniowej stawów jego skuteczność wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych [32].

Sole kwasu hialuronowego wykorzystywane są w leczeniu zachowawczym jak i operacyjnym chorób oczu. Preparaty z kwasem hialuronowym aplikowane są zachowawczo w zespole oka suchego. Właściwości wiskoelastyczne kwasu wykorzystywane są przy operacji zaćm oraz regeneracji rogówki. Coraz związek ten występuje w płynach do soczewek kontaktowych – stabilizuje film łzowy [33].

Udział kwasu hialuronowego w każdym z czterech etapów tworzenia nowej tkanki (hemostaza, proces zapalny, proliferacja oraz przebudowa tkanki) sprawia, że jest on stosowany jako środek wspomagający proces gojenia się ran. Nowym kierunkiem wykorzystania kwasu hialuronowego jest leczenie ran oparzeniowych [34].

Preparaty w postaci globulek i kremów stosowane w ginekologii przywracają właściwe funkcję pochwy, pomagają w regeneracji błony śluzowej i szyjki macicy

po porodzie, operacjach ginekologicznych, po radio i chemioterapii, w suchości pochwy [35,36].

Coraz większą popularnością wśród pacjentów cieszą się doustne suplementy mające uzupełnić braki lub niedobory tego związku, obecnie głównie w produktach żywnościowych pochodzenia zwierzęcego. Niestety wadą tych preparatów jest ich niska biodostępność, a tym samym mała przydatność kliniczna. Niekorzystna wartość wspomnianych parametrów jest rezultatem dużej masy cząsteczkowej, rozmiarów, słabej rozpuszczalności w tłuszczach a także szybkiej degradacji w wątrobie [6].

Obecnie kwas hialuronowy wykorzystywany jest jako marker diagnostyczny wielu chorób (np. reumato-

idalnego zapalenie stawów, nowotworów czy schorzeń wątroby) oraz nośnik dla leków (np. nowotworowych) [5,13,37].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu.

ul. Długa 11/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ zakladfarmakologiiklinicznej@amp.edu.pl

Piśmiennictwo

- Nobel PW, Liang J, Jlang D. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 2011;91:221-64.
- Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinari Medicina* 2008;53:397-411.
- Czajkowska D, Milner-Krawczyk M, Kazanecka M. Kwas hialuronowy – charakterystyka, otrzymywanie i zastosowanie. *Biotechnol Food Sci* 2011;75(2):55-70.
- Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem* 2009;16:1718-45.
- Raszeja-Kotelba B, Neumann E, Bowszyc J. Kwas hialuronowy i skóra. *Pol J Cosmet* 2002;1:21-5.
- Maciejewska A, Schroeder G. Kwas hialuronowy. W: *Nanotechnologia, kosmetyki, chemia supramolekularna*. Schroeder G (red.). *Cursiv* 2010. s. 63-86.
- Patkowska D, Ruszczyc A. Kwas hialuronowy - odkrycie na miarę przełomu tysiącleci. *Arkana Kosmetologii* 2010;11(4) - www.arkanakosmetologii.
- Jones D. Volumizing the face with soft tissue fillers. *Clin Plast Surg* 2011;38: 379-390.
- Gałęcka M, Szachta P. Rola kwasu hialuronowego we współczesnej medycynie - www.zakazenia.org.pl
- Nehls V, Hayen W. Are hyaluronian receptors involved in three-dimensional cell migration? *Histol Histopathol* 2000;15:629-36.
- Powell JD, Horton MR. Threat matrix: low-molecular-weight hyaluronan (HA) as a danger signal. *Immunol Res* 2005;31:207-18.
- Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol* 2006;85:699-715.
- Kogan G, Soltes L, Stern R, Schiller J, Mendichi R. Hyaluronic acid: Its function and degradation in in vivo systems. *Stud Nat Prod Chem* 2008;34:789-882.
- Żurowska K. Kwas hialuronowy natura, zastosowanie i rola w organizmie. *Medycyna Estetyczna i Anty-Aging* 2009;3:33-6.
- Andre P. New trends in face rejuvenation by hyaluronic acid injections. *J Cosmet Dermatol* 2008;7:251-8.
- Sikora M. Kwas hialuronowy- nowy nutrikosmetyk. *Uroda i Nauka* 2010;28-30.
- Kablík J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2009;35Suppl 1:302-12. – brakodniesienia w tekście
- Itano N, Kimata K. Mammalian hyaluronan synthases. *IUBMB Life* 2002;54:195-9.
- Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol* 2002;21:25-9.
- Lapiere CM. The ageing dermis: the main cause for the appearance of „old” skin. *Br J Dermatol* 1990;122(Suppl 35):5-11.
- Wiest L, Kersch M. Native hyaluronic acid in dermatology-results of an expert meeting. *JDDG* 2008;6:176-80.
- Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. *Dermatology* 2007;215:284-94.
- Saurat JH. Dermatoporosis, the functional side of skin ageing. *Dermatology* 2007;215:271-2.
- Masaki, Riko K, Seiji H, et al. Evaluation of pressure ulcers in 202 patients with cancer-do patients with cancer tend to develop pressure ulcers? *Wounds* 2007;19:13-9.

25. Tzellos TG, Klagas I, Vahtsevanos K, et al. Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. *Exp Dermatol* 2009;18:1028-35.
26. Kaya G, Tran C, Sorg O, et al. Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. *PLoS Med* 2006;3:493.
27. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. In vivo stimulation of the novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Derm* 2007;143:155-63.
28. Cordero A, Leon-Dorantes G, Pons-Guiraud A, et al. Retinaldehyde/hyaluronic acid fragments: a synergistic association for the management of skin aging. *J Cosmet Dermatol* 2011;10:110-7.
29. Hašová M, Crhák T, Safránková B, et al. Hyaluronan minimizes effects of UV irradiation on human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2011;303:277-84.
30. Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P, et al. Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *Drugs Dermatol* 2011;10:990-1000.
31. Kaya G, Tran C, Sorg O, et al. CD44-dependent mouse skin hyperplasia induced by topical hyaluronate fragments. *J Invest Dermatol* 2004;123:A2.
32. Czy dostawowe wstrzyknięcia kwasu hialuronowego w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego są korzystne i bezpieczne? - www.mp.pl.
33. McCann L. C, Tomlinson A, Pearce E. I. i wsp. Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye, *Cornea* 2012;31: 1-5.
34. Dechert T. A, Ducale A. E, Ward S. I i wsp. Hyaluronan in human acute and chronic dermal wounds, *Wound Repair Regen* 2006; 14: 252-258.
35. Markowska J, Mądry R, Fischer N. Terapia lokalna pochwy preparatami Vagifem i Cicatridina u kobiet po leczeniu raka szyjki macicy i raka endometrium. *Przegląd Menopauzalny* 2007;1:13-5.
36. Markowska J, Markowska A, Mądry R. Ocena skuteczności stosowania Cicatridiny w procesie gojenia i reparacji szyjki macicy, pochwy i krocza – otwarte nierandomizowane badanie kliniczne. *Ginekol Pol* 2008;79:494-8.
37. Karbownik MS, Nowak JZ. Hialuronian w chorobach nowotworowych – patofizjologia i perspektywy farmakoterapii. *Nowotwory. J Oncol* 2011;61(4):380-95.