



dr n. med. Piotr Niedziałkowski

Centrum Estetyki Medycznej w Warszawie

Wpływ wielkości cząsteczki kwasu hialuronowego na procesy zachodzące w tkankach

Kwas hialuronowy (ang. *hyaluronic acid*, HA) jest naturalnym polimerem, który jest obecny we wszystkich organizmach żywych. Struktura chemiczna kwasu hialuronowego składa się z monomerów N-acetyloglukozaminy i kwasu D-glukuronowego, połączonych przez naprzemienne wiązania β -1,4 i β -1,3 glikozydowe. Kwas hialuronowy odgrywa ogromną rolę w homeostazie z uwagi na funkcje wiązania i transportu wody (HA jest cząsteczką silnie hydrofilową), pomaga zachować właściwości elastyczne tkanek. Natomiast dzięki swojej biokompatybilności i biodegradowalności jest jednym z najchętniej stosowanych produktów w medycynie estetycznej. Ponadto jest stosowany również w inżynierii tkankowej, jako nośnik leków, w okulistyce, jako sztuczne łzy oraz w ortopedii, jako substancja poślizgowa w kaletce stawowej.

Średnio w ludzkim ciele jest około 15 g HA, z czego na skórę przypada około 5 g. Około 1/3 puli całego HA w organizmie ulega codziennie degradacji i ponownej syntezie. Niemniej jednak ilość kwasu hialuronowego, która powstaje w skórze, nie jest taka sama przez całe życie. Wraz z wiekiem spada ilość syntetyzowanego HA. W efekcie pojawiają się oznaki starzenia skóry takie jak zmarszczki, bruzdy, suchość skóry.

W obrębie skóry HA znajduje się zarówno w naskórku, jak i w skórze właściwej. Pełni tam rolę nawilżającą, stabilizującą,

ujędrniającą i ochronną przed urazami mechanicznymi.

Kwas hialuronowy występuje w tkankach i płynach biologicznych, różniąc się masą cząsteczkową. Masa cząsteczkowa HA wpływa nie tylko na jego właściwości reologiczne (lepkość, sprężystość), ale również na funkcje biologiczne.

Kwas hialuronowy stosowany jest w medycynie estetycznej zarówno w postaci produktów miejscowych, jak również w postaci iniekcji doskórnych. W postaci miejscowej stosuje się HA o dużym ciężarze cząsteczko-

wym, dzięki czemu na skórze powstaje warstwa zabezpieczająca przed parowaniem wody – spadek TEWL – transepidermalnej utraty wody, natomiast drobnocząsteczkowy kwas hialuronowy, zastosowany w optymalnej formie, może w pewnym stopniu przenikać przez naskórek, poprawiając jego teksturę.

Kwas hialuronowy stosuje się jednak przede wszystkim w zabiegach biorewitalizacji. Po aplikacji doskórnej moduluje on aktywność fibroblastów, w efekcie czego dochodzi do wzrostu syntezy endogennego HA.

Aktywność biologiczna preparatów zawierających kwas hialuronowy stosowanych w medycynie estetycznej zależy od wielu różnych czynników. Należy tu wymienić m.in.: stężenie kwasu hialuronowego, stopień jego usieciowania, masę cząsteczkową nieusieciowanego HA, wysycenie wodą, obecność innych wspomagających składników.

Stężenie kwasu hialuronowego w wypełniaczach tkankowych waha się pomiędzy 0,5 a 5%. Preparaty zawierające wyższe stężenie HA są zwykle podawane głębiej z uwagi na ich właściwości reologiczne: są sztywniejsze i bardziej przypominają żel niż roztwór. Z kolei im HA jest bardziej usieciowany, tym jest bardziej sprężysty i mniej podatny na degradację. Degradacja HA przebiega enzymatycznie z udziałem hialuronidazy. Silne usieciowanie uniemożliwia hialuronidazie swobodny dostęp do substratu, co powoduje, że taki produkt jest bardziej stabilny – z reguły od 3 do 6 miesięcy.

Z kolei stopień nasycenia produktu wodą determinuje, ile wody egzogennej zostanie związane przez HA po aplikacji do tkanek. Jeżeli produkt zawiera silnie nasycony wodą HA, to nie zmieni znacznie objętości po iniekcji. Natomiast produkty zawierające mało wody, zwiążą wodę tkankową, co spowoduje znaczny wzrost objętości, w efekcie czego może dojść do efektu nadkorekcji.

Należy również zwrócić uwagę na różnice w działaniu biologicznego kwasu hialuronowe-

go o niskiej i wysokiej masie cząsteczkowej. Różnice te zidentyfikowano np. w badaniach dotyczących właściwości nawilżających HA w obrębie śliny. Właściwości śliny są bezpośrednio skorelowane z zawartością HA. HA w ślinie nie tylko nawilża jamę ustną, ale również prezentuje właściwości przeciwdrożdżakowe oraz przeciwośrodnikowe. Wykazano, że wysokocząsteczkowy HA silniej hamuje aktywność lizosomu i peroksydazy w ślinie niż niskocząsteczkowy kwas hialuronowy.

Kwas hialuronowy może modulować odpowiedź immunologiczną w zależności od masy cząsteczkowej, co pośrednio może prowadzić do ostrego lub przewlekłego stanu zapalnego, objawiającego się wytwarzaniem specyficznych mediatorów stanu zapalnego. HA o małej masie cząsteczkowej sprzyja wytwarzaniu mediatorów stanu zapalnego. HA o wysokim ciężarze cząsteczkowym hamuje wytwarzanie mediatorów prozapalnych. Każda z tych reakcji jest ważna dla utrzymania homeostazy immunologicznej.

Hialuronian o dużej masie cząsteczkowej posiada:

- zdolność hamowania procesów proliferacji i migracji,
- wykazuje działanie antyangiogenne,
- działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne,
- bierze udział w usuwaniu reaktywnych form tlenu, dzięki czemu zaliczany jest do związków zwanych wymiataczami wolnych rodników i związkami detoksykującymi,
- zapobiega infekcjom drobnoustrojów chorobotwórczych poprzez regulację przepuszczalności komórkowej i redukcję nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych.

Hialuronian o małej masie cząsteczkowej:

- indukuje w komórkach śródbłonkowych, nabłonkowych, dendrytycznych, w fibroblastach i w makrofagach ekspresję ge-

nów zapalnych, z następową ekspresją chemokin, takich jak MIP1 α , MIP-1 β , KC, RANTES, MCP-1, IL-8, białko 10 indukowane INF, oraz ekspresję cytokin, takich jak IL-12 czy TNF- α ,

- promuje stan zapalny,
- zapoczątkowuje biosyntezę enzymów degradujących macierz – metaloproteinaz,
- aktywuje biosyntezę syntazy tlenu azotu (iNOS),
- stymuluje procesy komórkowej migracji, proliferacji i dojrzewania, wykazując również działanie proangiogenne.

Reasumując, kwas hialuronowy odgrywa znaczną rolę w procesie regeneracji np. po zabiegu frakcjonowania skóry. Po pierwsze tworzy środowisko, w którym ta regeneracja następuje. Po drugie bierze udział w każdym z jego etapów. We wczesnej fazie, poprzez wiązanie się z receptorami CD44, inicjuje i reguluje wydzielanie cytokin prozapalnych oraz wzmacnia naciekanie komórkowe. W fazie ziarninowania podwyższone stężenie kwasu hialuronowego w miejscu zranienia wywiera wpływ na proliferację i migrację komórek. Ponadto dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym hialuronian zapo-

biega uszkodzaniu świeżej ziarniny. Pobudza również angiogenezę oraz reepitelializację uszkodzonej skóry. Kwas hialuronowy odgrywa istotną rolę w procesach immunologicznych. Ma zdolność łączenia się z receptorami limfocytów T i B. HA ma zależny od ciężaru cząsteczkowego wpływ na ekspresję genu makrofagów, aktywność enzymatyczną i wytwarzanie cytokin w różnych warunkach. Wyniki badań wskazują, że kwas hialuronowy ma zależny od masy cząsteczkowej wpływ na modulowanie fenotypu makrofagów. Wielkocząsteczkowa postać HA promuje alternatywną aktywację makrofagów, nawet gdy makrofagi są prowokowane klasycznie aktywującym bodźcem. Odwrotnie, makrofagi wystawione na HA o niskim ciężarze cząsteczkowym promują wytwarzanie mediatorów prozapalnych związanych z klasycznie aktywowanym stanem zapalny. Najbardziej widoczne efekty różnego wpływu na aktywację makrofagów obserwuje się w przypadku polimerów HA o najniższej i najwyższej masie cząsteczkowej.

Terapia kwasem hialuronowym, w zależności od sytuacji klinicznej, wydaje się być jedną z dobrych opcji w poprawie struktury skóry.

ZADBAMY O TWOJE ZDROWIE I URODĘ KOMPLEKSOWO

Pierwsze w Polsce Centrum Estetyki Medycznej:

- wyłącznie personel medyczny
- zabiegi medycyny estetycznej
- ocena stanu biologicznego organizmu
- 100% zadowolonych pacjentów

Przyjdź i odkryj swoje piękno!

 Rekomendacja
Polskiego Towarzystwa
Lekarzy Medycyny Estetycznej „POLME”

CENTRUM ESTETYKI MEDYCZNEJ
ul. Leszno 21, 01-199 Warszawa Wola
tel.: +48 690 584 584
www.estetykamedyczna.pl

 **CENTRUM ESTETYKI MEDYCZNEJ**
MEDYCINA ESTETYCZNA
PROMOCJA ZDROWIA



Piśmiennictwo:

1. Armstrong S. E., Bell D. R.: Relationship between lymph and tissue hyaluronan in skin and skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283 (6): H2485-94.
2. Asari A., Kanemitsu T., Kurihara H.: Oral administration of high molecular weight hyaluronan (900 kDa) controls immune system via Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (32): 24751-24758.
3. Black KE, Collins SL, Hagan RS, Hamblin MJ, Chan-Li Y, Hallowell RW, Powell JD, Horton MR. Hyaluronan Fragments Induce Ilnbeta Via a Novel Tlr4-Trif-Tbk1-Irf3-Dependent Pathway. *J. Inflamm.* 2013;10:23.
4. Brown M. B., Jones S. A.: Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19: 308-318.
5. Fleischmajer R., Perlish J. S., Bashey R. I.: Aging of human dermis. W: Robert C. L. *Frontiers of matrix biology*, Karger, Basel, 1973.
6. Ghosh P. The Role of Hyaluronic Acid (Hyaluronan) in Health and Disease: Interactions with Cells. *Cartilage and Components of Synovial Fluid. Clin. Exp. Rheumatol.* 1994;12:75-82.
7. Glowacki A., Koźma E., Olczyk K. i wsp.: Glikozaminoglikany - struktura i funkcja. *Post. biochem.* 1995; 42 (2): 139 - 148.
8. Hascall V. C., Majors A.K., De La Motte C.A. i wsp.: Intracellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochim. Biophys. Acta.* 2004; 1673: 3-12.
9. He H, Zhang S, Tighe S, Son J, Tseng SC. Immobilized Heavy Chain-Hyaluronic Acid Polarizes Lipopolysaccharide-Activated Macrophages toward M2 Phenotype. *J. Biol. Chem.* 2013;288:25792-25803.
10. Ialenti A, Di Rosa M. Hyaluronic Acid Modulates Acute and Chronic Inflammation. *Agents Actions.* 1994;43:44-47.
11. Johl S. S., Burgett R. A.: Dermal filler agents: a practical review. *Current Opinion in ophthalmology.* 2006; 17: 471 - 479.
12. Kakizaki I., Kojima K., Takagaki K. i wsp.: A novel mechanism for the inhibition of hyaluronan biosynthesis by 4-methylumbelliferone. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 33281-33289.
13. Kuang DM, Wu Y, Chen N, Cheng J, Zhuang SM, Zheng L. Tumor-Derived Hyaluronan Induces Formation of Immunosuppressive Macrophages through Transient Early Activation of Monocytes. *Blood.* 2007;110:587-595.
14. McKee CM, Penno MB, Cowman M, Burdick MD, Strieter RM, Bao C, Noble PW. Hyaluronan (Ha) Fragments Induce Chemokine Gene Expression in Alveolar Macrophages. The Role of Ha Size and Cd44. *J. Clin. Invest.* 1996;98:2403-2413.
15. Meyer L. J., Stern R.: Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. *J. Invest.Dermatol.* 1994; 102: 385-389.
16. Meyer K. The Biological Significance of Hyaluronic Acid and Hyaluronidase. *Physiol. Rev.* 1947;27:335-359.
17. Maharjan AS, Pilling D, Gomer RH. High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Differentially Regulate Human Fibrocyte Differentiation. *PLoS One.* 2011;6:e26078.
18. Mytar B, Woloszyn M, Szatanek R, Baj-Krzyworzeka M, Siedlar M, Ruggiero I, Wieckiewicz J, Zembala M. Tumor Cell-Induced Deactivation of Human Monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2003;74:1094-1101.
19. Past E.: Historia kwasu hialuronowego. Od lecznictwa do kosmetyki. *Gabinet prywatny.* 1998; 4: 24-27.
20. Reed R. K., Laurent U. B. G., King S. i wsp.: Effect of increased interstitial fluid flux on fractional catabolic rate of high molecular weight [³H]hyaluronan injected in rabbit skin. *Acta Physiol. Scand.* 1996; 156: 93-98.
21. Remes A, Williams DF. Immune Response in Biocompatibility. *Biomaterials.* 1992;13:731-743.
22. Scheibner K. A., Lutz M.A., Boodoo S. i wsp.: Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J. Immunol.* 2006; 177: 1272-1281.
23. Stern R, Kogan G, Jedrzejak MJ, Soltes L. The Many Ways to Cleave Hyaluronan. *Biotechnol. Adv.* 2007;25:537-557.
24. Sokolowska M, Chen LY, Eberlein M, Martinez-Anton A, Liu Y, Alsaaty S, Qi HY, Logun C, Horton M, Shelhamer JH. Low Molecular Weight Hyaluronan Activates Cytosolic Phospholipase A2alpha and Eicosanoid Production in Monocytes and Macrophages. *J. Biol. Chem.* 2014;289:4470-4488.
25. Tammi M. I., Day A. J., Turley E. A.: Hyaluronan and homeostasis, a balancing act. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 4581-4584.
26. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, Ahrens T, Miyake K, Freudenberg M, Galanos C, Simon JC. Oligosaccharides of Hyaluronan Activate Dendritic Cells Via Toll-Like Receptor 4. *J. Exp. Med.* 2002;195:99-111.
27. Taylor K. R., Trowbridge J.M., Rudisill J.A. i wsp.: Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR4. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 17079-17084.
28. Toole BP. Hyaluronan: From Extracellular Glue to Pericellular Cue. *Nat. Rev. Cancer.* 2004;4:528-539.
29. Waller J. M., Maibach H. I.: Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Skin Res. Technol.* 2006; 12: 145-154.
30. Weindl G., Schaller M., Schäfer-Korting M. i wsp.: Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular, biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2004; 17: 207-213.