

Hijaluronska kiselina u dermokozmetičkim proizvodima

Gordana Vuleta, Tijana Perović*, Snežana Savić

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski
fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Hijaluronska kiselina je prirodni sastojak kože. Zahvaljujući njenim brojnim funkcijama i izraženoj sposobnosti vezivanja vode, hijaluronska kiselina vrši hidrataciju kože, utiče na vlažnost i elastičnost kože, te se koristi za izradu brojnih kozmetičkih proizvoda.

U preparatima za negu kože, hijaluronska kiselina se godinama koristi. Ali, zbog velike molekulske mase ne prolazi u stratum corneum (SC), već ostvaruje (samo) površinski efekat hidratacije i nege kože. U cilju boljeg penetriranja hijaluronske kiseline u epidermis, kozmetička industrija je ponudila fragmente hijaluronske kiseline koji su danas ugrađeni u mnoge kozmetičke proizvode. Oni imaju izraženiji efekat na smanjenje hrapavosti kože i ublažavanje bora zahvaljujući efikasnijoj penetraciji u SC, u odnosu na hijaluronsku kiselinu velike molekulske mase, sa veoma sličnim efektima na vlaženje kože.

Sa druge strane, dermalni punioci/fileri sa hijaluronskom kiselinom se koriste zbog efekta ublažavanja bora koji se javlja vrlo brzo nakon primene ovih preparata, ali i zbog manje alergijskih reakcija u odnosu na punioce sa kolagenom.

U ovom radu biće izloženi uloga hijaluronske kiseline kao sastojka kože, njen efekat na koži koji ostvaruje posle primene kozmetičkih proizvoda, efekti koje postiže kada se daje kao dermatološki punilac, kao i novi trendovi u kozmetologiji u cilju dobijanja efikasnijih molekula, tzv. fragmenata hijaluronske kiseline.

Ključne reči: hijaluronska kiselina, fragmenti hijaluronske kiseline,
dermalni punioci, kozmetički proizvodi

* Autor za korespondenciju: e – mail: tijanap@pharmacy.bg.ac.rs

Hijaluronska kiselina – fiziološki sastojak kože

Hijaluronska kiselina je linearni polisaharid i sastojak je ekstracelularnog matriksa dermisa. Zajedno sa drugim glukozaminoglikanima (GAG) čini jednu trećinu strukture dermisa u koji su ugrađene ćelije i fibrozni konstituenti, kolagen i elastin (1).

Kao linearni polisaharid sastavljena je od disaharidnih jedinica glukuronske kiseline i N – acetilglukozamina. Najviše je zastupljena u ekstracelularnom prostoru dermisa, zajedno sa kolaganom i elastičnim vlaknima. Nedavne studije ukazuju na postojanje hijaluronske kiseline ne samo u dermisu, već i u intercelularnom prostoru epidermisa, posebno u spinoznom sloju (2). Oko polovine ukupnog sadržaja hijaluronske kiseline u organizmu nalazi se upravo u koži, tako da se može reći da je koža glavni rezervoar hijaluronske kiseline (3). Hijaluronska kiselina je sastavni deo sinovijalne tečnosti, očne vodice, pupčane vrpce (4), ekstracelularnog prostora pluća, hrskavice, itd (5).

Druga jedinstvena karakteristika hijaluronske kiseline je da ima veliki kapacitet vezivanja vode (1 g hijaluronske kiseline može da veže oko 6 litara vode). Posebna osobina je i to što učestvuje u održavanju ekstracelularnog prostora i kontroliše hidrataciju tkiva. Pretpostavlja se da hijaluronska kiselina ima glavnu ulogu u regeneraciji tkiva, pošto nedavne studije sugerišu da integritet i balans komponenti ekstracelularnog matriksa vezivnog tkiva, koje podležu degradaciji i regeneraciji, omogućavaju normalno funkcionisanje tkiva i učestvuju u regulaciji zarastanja rana (6). Zapravo, sadržaj hijaluronske kiseline u organizmu povećava se kad god dođe do nagle proliferacije, regeneracije i obnavljanja tkiva. Povećani nivoi ubrzavaju odvajanje ćelija u pripremi za mitozu, kada se ćelije izdvoje iz organizacije tkiva i uđu u prelaznu fazu koja je potrebna da bi se dogodila mitozu. Nakon toga ćelije moraju da razgrade hijaluronsku kiselinu da bi povratile adhezivnost i ostvarile kontakt sa drugim ćelijama (7, 8). Hijaluronska kiselina ima kratako poluvreme eliminacije u tkivu, od 12 sati do nekoliko dana. Zapravo, oko 3 g hijaluronske kiseline se katabolizuje svakog dana u zdravom organizmu (5).

Hijaluronska kiselina je prvi put izolovana pre 70 godina. Ime je dobila od grčke reči *hyalos* što znači staklast (6). Prvi put je dobijena iz goveđeg staklastog tela oka, dok je kasnije izolovana iz različitih tkiva: krešte petla, odreska kože majmuna, sinovijalne tečnosti i pupčane vrpce (9). Savremeni propisi, kao što je Kozmetička direktiva 76/768/EEC, zabranjuju korišćenje tkiva i telesnih tečnosti životinja u kozmetičkim proizvodima (10), pa se hijaluronska kiselina danas dobija rekombinantnom DNK tehnologijom. Na ovaj način moguće je postići veći stepen čistoće hijaluronske kiseline, a i sam proces dobijanja je mnogo ekonomičniji. Često se u ove svrhe koriste

Streptococcus sp. (11), a neki proizvođači ističu upotrebu nepatogenih vrsta, kao što je *Bacillus subtilis*. Bolji prinos i kvalitet hijaluronske kiseline se postiže upotrebom *Bacillus subtilis*, pri čemu se izbegavaju onečišćenja egzotoksinima, što kod nekih streptokoknih vrsta može biti problem. Takođe, sama proizvodnja je ekonomičnija jer *Bacillus subtilis* ne zahteva složene i skupe podloge za razvoj, za razliku od *Streptococcus* sp (12).

Rezultati nekih studija sugerišu da se količina GAG, samim tim i hijaluronske kiseline, smanjuje u fotoostareloj koži i da epidermalna hijaluronska kiselina nestaje gotovo kompletno. U mladoj koži, hijaluronska kiselina se nalazi smeštena periferno od kolagenih i elastičnih vlakana. U starijoj koži, veze između kolagena, elastina i hijaluronske kiseline nestaju (2). Moguće je da sniženje nivoa hijaluronske kiseline, smanjenje veličine polimera i povećano vezivanje hijaluronske kiseline za tkivne strukture u koži, kao i smanjena sposobnost vezivanja vode i progresivno ukrštanje kolagena dovode do promena, što se zapaža kao ostarela, izborana koža, bez elastičnosti i smanjenog turgora (2, 7).

Navedene činjenice potvrđuju tezu da hijaluronska kiselina može da bude vredna komponenta u kozmetičkim proizvodima, gde mogu biti iskorišćeni njihovi povoljni „anti-ageing“ efekti u ublažavanju bora.

Hijaluronska kiselina i njeni derivati u kozmetičkim proizvodima

Povoljni efekti hijaluronske kiseline na kožu razlog su njene primene, pa se ona koristi godinama u mnogobrojnim kozmetičkim proizvodima, posebno dnevnim i noćnim kremovima, gelovima za negu kože, serumima, maskama za negu lica i drugim anti – ageing preparatima. U kozmetičkim proizvodima se koristi u koncentraciji od 0,025 do 0,05 %, povećava viskozitet i daje gladak izgled i teksturu (3), a na koži stvara nepermeabilan, lagani film koji sprečava transepidermalni gubitak vlage, čime se vraća tonus i glatkoća koži (13). Zbog svoje velike molekulske mase hijaluronska kiselina ne može da penetrira u kožu (2). Prema Pugliese (14), hijaluronska kiselina, kao i kolagen i elastin (ribljeg ili morskog porekla), koji se primenjuju u kremovima za negu, mogu da ostvare samo vlaženje i izmene strukturu samo površinskih slojeva kože. Smatra se da su mnoge potencijalno povoljne osobine ograničene molekulskom masom hijaluronske kiseline, koja ne može da penetrira u kožu. Uobičajeno se u kozmetičkim proizvodima koristi hijaluronska kiselina molekulske mase oko 800 kDa. Iz ovog zapažanja razvijena je ideja o fragmentaciji molekula hijaluronske kiseline i sintezi molekula manjih molekulskih masa, radi dobijanja efikasnije kozmetički aktivne supstance (15).

Nekoliko studija ukazalo je na bolju efikasnost hijaluronskih kiselina manjih molekulskih masa (od 50 do 750 kDa). Fragmenti hijaluronske kiseline su molekulskih masa manjih od 800 kDa (15). Povoljni efekti koji se javljaju manifestuju se kao veoma dobar efekat ublažavanja bora i hrapavosti kože (15, 16). Jedna od studija koja je izvedena imala je za cilj da uporedi efekte hijaluronske kiseline velike molekulske mase, kozmetički aktivne komponente koja se godinama koristi u kozmetičkim proizvodima i poznata je po dobroj hidrataciji koju ostvaruje na/u koži, i hijaluronskih kiselina malih molekulskih masa. Rezultati studije ukazuju da hijaluronske kiseline manjih molekulskih masa bolje penetriraju u kožu (čak tri puta više od hijaluronske kiseline velike molekulske mase). Zahvaljujući ovoj njihovoj karakteristici, manji molekuli učestvuju u regulaciji oko 120 gena koji su uključeni u kontrolu keratinocita i formiranje čvrstih međućelijskih veza, za razliku od hijaluronskih kiselina velikih molekulskih masa koji regulišu oko 40 gena. Osim toga, izvedena je i *in vivo*, dvostruko slepa kontrolisana studija sa hijaluronskom kiselinom velike molekulske mase i hijaluronskim kiselinama malih molekulskih masa i rezultati potvrđuju već navedene povoljne efekte u korist hijaluronskih kiselina malih molekulskih masa. Manji molekuli su pokazali izraženiji efekat na ublažavanje bora i hrapavosti kože (15).

Takođe se smatra da hijaluronske kiseline malih molekulskih masa imaju aktivnu ulogu u poboljšavanju penetracije drugih kozmetički aktivnih supstanci. Tako kombinacija hijaluronskih kiselina malih molekulskih masa sa L – hidroksiprolinom, koji je glavna amino kiselina u strukturi kolagena, dovodi do efikasnijeg smanjenja finih linija i bora, intenzivnijeg povećanja vlažnosti i glatkoće kože. Navedene činjenice su potvrđene *in vivo* studijom u kojoj su učestvovalе žene stare 45 godina i više, koju su izveli Djerassi i Noguchi. Ispitanice su bile podeljene u dve grupe. Jedna grupa je nanosila 2 % krem sa L – hidroksiprolinom, a druga krem sa 2 % L – hidroksiprolina i 1 % hijaluronskih kiselina male molekulske mase tokom 7 nedelja. Procena je vršena metodom vizuelnog skora. Krem sa L- hidroksiprolinom je smanjio fine linije i bore za 35,8 %, a krem sa kombinacijom dve kozmetički aktivne komponente za 45 % (16).

Smatra se da je UV zračenje jedan od glavnih uzročnika prevremenog starenja kože (2). Neki istraživači ističu mogućnost da hijaluronska kiselina i njeni fragmenti imaju aktivnu ulogu u zaštiti lipida SC od oksidacije, pod uticajem UV zračenja, što je objašnjeno u radu Trommera i saradnika (9). Oni su *in vitro* studijom dokazali da hijaluronska kiselina i njeni fragmenti znatno smanjuju oksidaciju lipida SC nakon njihovog izlaganja UV zračenju praćenjem koncentracije proizvoda razgradnje lipida SC. Kontrolna serija lipida SC nije bila tretirana hijaluronskom kiselinom i njenim fragmentima i kod nje je zapažen porast oksidovanih lipida u odnosu na ispitivani uzorak tretiran hijaluronskom kiselinom i njenim derivatima (9).

U Tabeli I dat je pregled kozmetičkih proizvoda sa hijaluronskom kiselinom, kao kozmetički aktivnom komponentom, koji se nalaze u apotekama u Srbiji.

Tabela I Kozmetički proizvodi sa hijaluronskom kiselinom u apotekama u Srbiji

Table I Cosmetic products with hyaluronic acid in pharmacies in Serbia

Naziv proizvoda / Proizvođač	Oblik kozmetičkog proizvoda	Kozmetički aktivne supstance (KAS)	Očekivani efekti na koži
Revita Derm Q10 + Hyaluronic Acid <i>Multiaktiv, Srbija</i>	Noćni krem za negu kože lica	Hijaluronska kiselina, koenzim Q ₁₀ , sojino ulje, jojobino ulje, vitamin A	Vlaži, hidrira i štiti komponente kože od oksidativnih procesa, deluje emolijentno
	Dnevni krem za negu kože lica	Hijaluronska kiselina, koenzim Q ₁₀ , ekstrakt morske trave, ekstrakt kamilice, vitamin E, UV filteri (SPF 15)	Vlaži i hidrira, deluje emolijentno , umirujuće, pruža zaštitu od UV zračenja i štiti komponente kože od oksidativnih procesa pod uticajem slobodnih radikala.
	Dnevni krem za negu kože lica	Hijaluronska kiselina, koenzim Q ₁₀ , ekstrakti centele, kamilice i žen – šena, jojobino ulje, vitamin E, UV filteri (SPF 15)	Vlaži i hidrira, deluje emolijentno, umirujuće, pruža zaštitu od UV zračenja, štiti komponente kože od oksidativnih procesa
Nivea Visage Expert Lift <i>Beiersdorf, Nemačka</i>	Dnevni krem za negu kože lica	Hijaluronska kiselina, ši buter, ekstrakt anisa, UV filteri (UV zaštita)	Vlaži i hidrira, deluje emolijentno i pruža zaštitu od UV zračenja,
Eucerin: Hyaluronan – Filler, <i>Beiersdorf, Nemačka</i>	Dnevni krem za negu kože lica	Hijaluronska kiselina, ekstrakt soje, UV filteri (SPF 15)	Vlaži i hidrira, deluje emolijentno i pruža zaštitu od UV zračenja
	Noćni krem za negu kože lica	Hijaluronska kiselina, ekstrakt soje	
	Krem za negu kože oko očiju	Hijaluronska kiselina, ekstrakt soje, UV filteri (SPF 10)	

LiftActiv Vichy, Francuska	Dnevni krem	Hijaluronska kiselina, retinol	Vlaži kožu i hidrira,
Derma Genesis Loreal, Francuska	Noćni krem za negu kože lica	Hijaluronska kiselina, vitamin E, ekstrakt morskih algi	Vlaži, hidrira, vraća koži tonus, glatkoću i svežinu, štiti komponente kože od oksidativnih procesa
	Serum za negu kože lica		
	Dnevni krem za negu kože lica	Hijaluronska kiselina, vitamin E, ekstrakt morskih algi, UV filteri (SPF 15)	Vlaži, hidrira, vraća koži tonus, glatkoću i svežinu, štiti komponente kože od oksidativnih procesa i pruža zaštitu od UV zračenja

Na evropskom tržištu se mogu naći i preparati sa fragmentima hijaluronske kiseline kao što je npr. Rétnal H. A. F. „anti – ageing” gel od proizvođača Avéne (Francuska).

Dermalni punioci / fileri sa hijaluronskom kiselinom

Starenje kože je praćeno neželjenom promenom u koži (npr. tanjenje kože, smanjenje elastičnosti, stvaranje bora), kao i strukturnim promenama (npr. gubitak mekog tkiva, preraspodela subkutanih masnoća). To uzrokuje izmenu kontura lica što se ogleda u blagom spuštanju obrva i kože kapaka, zbog smanjene elastičnosti kože, sile gravitacije i ponavljanih kontrakcija mišića lica. Između gornje usne i obraza javlja se izražena bora zbog gubitka mekog tkiva, a usne se izdužuju i gubi im se punoća. U donjoj trećini lica, proces starenja dovodi do smanjenja subkutanih masnoća, što dovodi do promene oblika i linija lica koje karakterišu mladu kožu. Koža ispod brade se opušta, kao rezultat slabljenja ligamenata lica (17).

Strukturne promene u koži mogu se rešiti hirurškim putem (engl. *face lifting*) ili nadoknadom izgubljenog mekog tkiva pomoću dermalnih punioca (17). Trenutno dostupni punioci dele se u tri velike grupe: one koji nadoknađuju gubitak mekog tkiva, one koji stimulišu rast endogenog vezivnog tkiva i trajne punioce. Hijaluronska kiselina spada u prvu grupu punioca (18).

Kako su u pitanju preparati koji se primenjuju putem injekcione igle (injektovanjem) u subkutano tkivo, zahtevaju se kontrolisane kliničke studije da se proverí njihova efikasnost i bezbednost. Ispitivanje treba da bude praćeno od strane nadležnog regulatornog tela. Kao zlatni standard u ispitivanju koristi se goveđi kolagen. Proizvođači treba da snose odgovornost pri praćenju efekata

punioca zbog potencijalnih neželjenih efekata koji se mogu javiti, a koje odmah treba prijaviti nadležnom Ministarstvu zdravlja (5).

Punioci sa hijaluronskom kiselinom se primenjuju intradermalno od strane stručnog lica. Ako se primene neadekvatno (npr. dublje), intramuskularno, skraćuje im se vreme trajanja, a ako se primene površinski, mogu se javiti diskoloracije ili prenaglašen efekat punoće (18). Preparati sa hijaluronskom kiselinom pogodni su za ovaj vid aplikacije jer teku pod pritiskom kroz iglu, a kada pritisak prestane, preparat ponovo postaje viskoznan, ali ne migrira sa mesta implantacije (18).

Kako prirodan oblik hijaluronske kiseline ima kratko poluvreme eliminacije, mora se hemijski stabilizovati, umrežavanjem, da bi služila kao punilac. Zbog toga su komercijalni preparati sa hijaluronskom kiselinom hemijski modifikovani, povezani u makromolekule. Ovom hemijskom modifikacijom im se produžava poluvreme eliminacije (17, 18). Dužina trajanja efekta punioca kao i viskozitet samog proizvoda zavise od procesa umrežavanja hijaluronske kiseline. Ponekad se mogu javiti i alergijske reakcije zbog hemijskog jedinjenja koje se koristi za umrežavanje. Butandioldiglicidiletar (BDDE) je prepoznat kao potencijalno manji (slabiji) alergen među drugim hemijskim molekulima koji se koriste u ove svrhe (19).

Punioci sa hijaluronskom kiselinom namenjeni su za korekciju umerenih i jako izraženih bora. Dužina dejstva je uobičajeno od 6 do 12 meseci, što zavisi od vrste proizvoda koji se primenjuje kao i pregiba koji treba da koriguje (17).

Punioci sa hijaluronskom kiselinom su pogodni jer su slabo imunogeni, zbog toga što je struktura hijaluronske kiseline slična među različitim vrstama živih bića, od bakterija do čoveka (17, 18). Neželjeni efekti koji se mogu javiti su eritem, induracija, edem i bol na mestu aplikacije koji spontano prolazi nakon nekoliko dana. Modrice se nekada javljaju zbog hemijske i strukturne sličnosti hijaluronske kiseline i heparina. Ovaj neželjeni efekat nestaje nakon sedam dana. Izuzetno retka komplikacija koja se javlja jeste fokalna nekroza na mestu aplikacije, a posledica je intradermalnog krvarenja ili opstrukcije krvnog suda usled pritiska koji stvara materijal koji je aplikovan putem injekcije. U takvim slučajevima davanje se prekida, mesto blago masira (18) i lokalno se primenjuje nitroglicerina 2 % pasta, da bi se ubrzala vazodilatacija (20). Najteži neželjeni efekat koji se može javiti je granulom zbog prisustva stranog tela, ali srećom ovaj neželjeni efekat je i najređi (javlja se u 0,01 % - 1 % slučajeva) (5). Granulomi se mogu javiti na svim mestima koja su tretirana i to istovremeno od 6 do 24 meseca nakon aplikacije punioca. Ako dođe do ovakvog neželjenog efekta najbolji tretman je davanje injekcije kortikosteroida direktno u nastali granulom (Tabela II) (21).

Međutim, kako je hijaluronska kiselina biodegradabilna i neželjeni efekti će nestati kada se razgradi u tkivu (19).

Tabela II Lekovite supstance i njihove doze koje se koriste u tretmanu granuloma nastalog posle subkutane primene hijaluronske kiseline kao punioca kože.

Table II Drugs and doses of drugs used in treatment of granuloma developed after application of hyaluronic acid dermal fillers.

Lekovite supstance	Doza
Trimacinolon	20 do 40 mg
Betametazon	5 do 7 mg
Metilprednizolon	20 do 40 mg

Uticaj biljnih ekstrakata na hijaluronsku kiselinu u koži

U literaturi se navodi da neki biljni ekstrakti i aktivne komponente ekstrakata mogu da pomognu da se očuva i stimuliše sinteza fiziološke hijaluronske kiseline (22, 23).

Ekstrakt divljeg kestena (*Aesulus hippocastanum*) se ističe kao potencijalna sirovina za izradu kozmetičkih proizvoda, posebno anti – ageing proizvoda. Razlozi za ovakvu mogućnost su sposobnost hvatanja slobodnih radikala (koja je čak 20 puta veća od askorbinske kiseline), zaštita lipida ćelija od oksidacije koja je uporediva sa α – tokoferolom i sinergistički efekat u apsorpciji UV zraka kada se primeni sa sinetskim UV filtrima. Generalno, sam ekstrakt nije pokazao značajnu apsorpciju. UV zraka, ali u kombinaciji sa 2 % oktilmetoksicinamata, znatno je povećan efekat zaštite od sunčevog zračenja (22).

Osim toga, ističe se i mogućnost inhibicije enzima koji remete normalnu strukturu ekstracelularnog matriksa, pod uticajem ekstrakta divljeg kestena. U tom smislu se ističe escin. Escin je naziv za aktivni kompleks triterpenskih saponozida iz ekstrakta divljeg kestena. Escin ima sposobnost inhibiranja hijaluronidaze, enzima odgovornog za razgradnju hijaluronske kiseline u tkivu. Osim escina, flavonoidi divljeg kestena (proantocijanidin A₂) imaju ulogu u inhibiciji drugih enzima ekstracelularnog matriksa kao što su elastaze, kolagenaza i β – glukuronidaze. Otuda je efekat ekstrakta na strukturu kože izraženiji od pojedinačnih frakcija, kao što je escin (22).

Neki proizvođači ističu mogućnost primene ekstrakta soje (*Glycina max*) u proizvodima za negu kože protiv bora. Saponinska frakcija ekstrakta se ističe kao značajna za povećanje sinteze hijaluronske kiseline (24). Za sada postoje dokazi o znatnom povećanju sinteze hijaluronske kiseline i drugih GAG, *in vitro* pod uticajem ekstrakta soje bogatog saponinima. Autori, Südel K. M. i sradanici su ispitali uticaj ekstrakta soje na humanim fibroblastima. Ekstrakt soje je sadržao 14 % saponina, 10 – 12 % izoflavonoida, 0.8 % genisteina i 1 % genistina. Sinteza hijaluronske kiseline *in vitro* (u kulturi humanih fibroblasta) bila je znatno povećana, čak 2.5 puta više u odnosu na netretirani, kontrolni uzorak humanih fibroblasta (23).

Zaključak

Hijaluronska kiselina i njeni fragmenti se ističu kao efikasne kozmetički aktivne komponente za negu kože. Hijaluronska kiselina, molekulske mase oko 800 kDa deluje površinski, vlaži i vraća koži tonus i glatkoću, ali ne može da penetrira u kožu. Fragmenti hijaluronske kiseline su molekulskih masa manjih od 800 kDa. Oni bolje penetriraju u kožu, pretpostavlja se da mogu da učestvuju u regulaciji gena uključenih u kontrolu keratinocita i formiranje čvrstih međucelijskih veza. Takođe, prema literaturnim podacima, pomažu i penetraciju nekih drugih kozmetički aktivnih komponenti.

Punioci/fileri sa hijaluronskom kiselinom koriste se u cilju otklanjanja izraženih bora. Primenjuju se intradermalno pod kontrolom stručnog lica u cilju da nadoknade meko tkivo u koži koja je strukturno izmenjena starenjem. Na ovaj način se popunjavaju bore i koža dobija gladak i zategnut izgled.

U literaturi se navodi da se neki biljni ekstrakti, kao što su ekstrakt soje (*Glycina max*) i ekstrakt divljeg kestena (*Aesculus hippocastanum*), mogu koristiti u kozmetičkim proizvodima za negu kože izmenjene starenjem. Ističe se da ovi ekstrakti zbog velikog sadržaja saponina mogu da utiču na smanjenje razgradnje i stimulaciju sinteze prirodne hijaluronske kiseline u koži, što je potvrđeno *in vitro* ispitivanjima.

Literatura

1. Hans Schaefer, Tomas E. Redelmeiner. Skin barrier: principles of percutaneous absorption. Karger, Basel, 1996.
2. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *Journal of Pathology* 2007; 211 (2): 241 – 251.
3. Stern R., Maibach H. I. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacological modulation. *Clinics in Dermatology* 2008; 26 (2) : 106 – 122.
4. Spasić S, Jelić - Ivanović Z, Spasojević – Kalimanovska V. Opšta biohemija. Autori, Beograd, 2002.
5. Marina Romagnoli, Magda Belmontesi. Hyaluronic acid – based fillers: theory and practise. *Clinics in Dermatology* 2008; 26 (2): 123 – 159.
6. Monnheit GD, Coleman KM. Hyaluronic acid fillers. *Dermatologic therapy* 2006; 19 (3): 141 – 150
7. Maibach H. I. Hyaluronan: Biology, Pathology and Pharmacology. *Cosmetic and Toiletries*, Novembar 2000; 115: 42 – 58.
8. Pregering S. ,Osobine i primena hijaluronske kiseline u kozmetičkim proizvodima, Diplomski rad, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2001.
9. Trommer H, Wartewig S, Böttcher Rolf, Pöppl A, Hoentsch J, Ozerowski JH et al. The effects of hyaluronan and its fragments on lipid models exposed to UV irradiation. *International Journal of pharmaceutics* 2003; 254 (2): 223 – 234.
10. Cosmetics Directive 76/768/EEC (1976), 93/35/EEC (1993), 95/17/EEC (1995), 2003/15/EC, 2006/65/EC
11. Lui L, Du G, Chen J, Zhu Y, Wang M, Sun J. Microbial production of low molecular weight hyaluronic acid by adding hydrogen peroxide and ascorbate in batch culture of *Streptococcus zooepidemicus*. *Bioresource Technology* 2009; 100 (1): 362 – 367.
12. Bill Widner, Régine Behr, Steve Von Dollen, Maria Tang, Tia Heu, Alan Saloma et al. Hyaluronic Acid Production in *Bacillus subtilis*. *Applied and environmental microbiology* 2005; 71 (7): 3747 – 3752.
13. Shahi S, Athawale R, Ghadge S. Skin Health – Aging – Wrinkles and Remedies. *SOFW Journal* 2008; 134 (5): 2 – 16.
14. Pugliese PT. Physiology of the skin II. Revised ed. 2001; Illinois USA: Allured Publishing Corporation.
15. Farwick M, Lersch P, Strutz G. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid: Its Effects on Epidermal Gene Expression & Skin Ageing. *SOWF – Journal* 2008; 134 (11): 17 – 22.
16. Djerassi D, Noguchi A. L – hydroxyproline & Low – Molecular weight Hyaluronic Acid: A new anti – wrinkling and deep moisturizing combination. Dostupno sa: <http://www.insidecosmeceuticals.com>
17. Neil S. Sadick, MD, Cheryl Karcher, MD, Laura Palmisano, RPA – C. Cosmetic dermatology of the ageing face. *Clinics in Dermatology* 2009; 27 (3): S3 – S12.

18. Shana Kusun, MD, Jonathan Lippitz, MD. Skin Fillers. Disease – Month 2009; 55 (4): 236 – 256.
19. P. Andre. Hyaluronic acid and its use as a „rejuvenation” agent in cosmetic dermatology. Seminars in cutaneous medicine and surgery 2004; 23 (4): 218 – 222.
20. Narins RS, Jewel M, Rubin M, Cohen J, Strobos J. Clinical Conference: management of rare events following dermal fillers – focal necrosis and angry red blumps. Dermatologic Surgery 2006; 32 (3): 426 – 434.
21. D. M. Duffy. Treatment options for dermal filler complications. Aesthetic Surgery 2006; 26 (3): 356 – 364.
22. J. A. Wilkinson, A. M. G. Brown. Horse chestnut – *Aesculus hippocastanum*: potential applications in cosmetic skin – care products. International Journal of Cosmetic Science 1999; 21 (6): 437 – 447.
23. Kristin M. Südel, Kirsten Venzke, Heiko Mielke, Ute Breitenbach, Claudia Mundt, Sören Jaspers et al. Novel Aspects of Intrinsic and Extrinsic Aging of Human Skin: Beneficial Effects of Soy Extract. Photochemistry and Photobiology 2005; 81 (3): 581 – 587.
24. S. Gallinat, F. Rippke, C. Keppler, J. Mergell, A. Bürger, F. Stäb et al. Saponins: A New Generation of Hyaluronan – Stimulating Actives for Human Skin. Dostupno sa: <http://www.eucerin.com.sg>

Hyaluronic acid in dermocosmetic products

Gordana Vuleta, Tijana Perović, Snežana Savić

Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Hyaluronic acid is natural component of the skin. Due to its numerous functions and ability of water binding, hyaluronic acid influences skin hydration, keeps the moisture and elasticity of the skin and therefore it is useful for a number of cosmetic skin care products.

Hyaluronic acid is used for years in skin care products, but because of its high molecular mass it cannot pass through stratum corneum (SC), accomplishing only the superficial hydration and skin care effect. In order to have better hyaluronic acid penetration to the epidermis, cosmetic industry offers hyaluronic acid fragments which are nowadays incorporated in numerous cosmetic products. Low molecular weight hyaluronic acids have stronger effect in decreasing skin roughness and wrinkles due to better penetration in SC and similar moisturizing effect, comparing to high molecular weight hyaluronic acid.

On the other hand, dermal fillers with hyaluronic acid are widely used due to their positive influence in reducing wrinkles with immediate effect after application of the preparation and less potential for allergic reaction than collagen fillers.

This work will discuss the hyaluronic acid as component of the skin, the skin effects of hyaluronic acid containing cosmetic products and effects of hyaluronic acid fillers as well as the new trends in cosmetology related to so called hyaluronic acid fragments.

Keywords: hyaluronic acid, hyaluronic acid fragments, dermal fillers, cosmetic products
