

# Rola i zastosowanie glikozaminoglikanów w trychologii i kosmetologii

## *Role and application of glycosaminoglycans in trichology and cosmetology*

### STRESZCZENIE

Glikozaminoglikany są złożonymi strukturalnie, liniowymi polisacharydami. Wykazują działanie hydrofilowe, posiadają zdolność wiązania wody. W preparatach kosmetycznych występują w postaci kwasu hialuronowego, hialuronianu sodu i hialuronianu potasu, pozyskiwane są biotechnologicznie.

Celem pracy było przedstawienie możliwości zastosowania glikozamidoglikanów w kosmetologii, trychologii i dermatologii estetycznej.

Związki te uważane są za bezpieczne do zastosowania miejscowego, utrzymują skórę we właściwej kondycji, wspierają odnowę komórkową, zwiększają odporność skóry na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych. Przynoszą również zadowalające rezultaty w zakresie zastosowania w trychologii. Szereg badań wskazuje, że stymulują wzrost włosów, zmniejszają nadmierne łuszczenie owłosionej skóry głowy, łojotok oraz działają wspomagająco w zakresie leczenia łysienia androgenowego.

**Słowa kluczowe:** glikozaminoglikany, polisacharydy, kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, kosmetologia, trychologia, proteoglikany

### ABSTRACT

Glycosaminoglycans are structurally complex, linear polysaccharides. They show a hydrophilic effect and have the ability to bind water. In cosmetic preparations, they are obtained biotechnologically and appear in the form of hyaluronic acid, sodium hyaluronate and potassium hyaluronate.

The aim of the study was to present the possibility of using glycosamidoglycans in cosmetology, trichology and aesthetic dermatology.

These compounds are considered safe for topical application, they keep the skin in proper condition, support cell renewal, and increase the skin's resistance to harmful external factors. They also bring satisfactory results in terms of application in trichology. A number of studies show that they stimulate hair growth, reduce excessive flaking of the scalp, seborrhea and support the treatment of androgenetic alopecia.

**Keywords:** glycosaminoglycans, polysaccharides, hyaluronic acid, chondroitin sulphate, cosmetology, trichology, proteoglycans

### WSTĘP

Do grupy glikozaminoglikanów GAG (*glycosaminoglycans*) zalicza się sześć typów związków. Należą do nich: kwas hialuronowy (HA), heparyna, siarczan (VI) chondroityny, siarczan heparanu, siarczan keratanu oraz siarczan dermatanu. W skórze GAG występują na poziomie tkanki łącznej pod postacią proteoglikanów.

Występujące w preparatach kosmetycznych glikozaminoglikany pozyskiwane są biotechnologicznie. Wyróżnia się różne masy cząsteczkowe i średnice cząsteczki kwasu hialuronowego HA (*hyaluronic acid*) znajduje on również zastosowanie jako nutrikosmetyk. Suplementacja kwasu hialuronowego poprawia nawilżenie skóry i elastyczność stawu

kolanowego. Kwas hialuronowy stosowany w zabiegach dermatologii estetycznej jest substancją ksenogeniczną. Preparaty HA przeznaczone do iniekcji w celu wypełnienia tkanek mają formę usieciowaną, natomiast przeznaczone do zabiegu intradermoterapii – nieusieciowaną. Znajdują się w macierzy zewnątrzkomórkowej brodawki skórnej mieszków włosowych. W trychologii, znajdują również zastosowanie proteoglikany w formie suplementacji doustnej.

## GLIKOZAMINOGLIKANY

Glikozaminoglikany GAG (*glycosaminoglycans*) są heterogenicznymi, liniowymi polisacharydami. Złożone są strukturalnie, z jednostek disacharydowych – glukozaminy i galaktozaminy, heksozaminy oraz kwasu uronowego – iduronowego i glukuronowego [1, 2]. Związki te mogą być acetylowane, jak również siarczanowane. Wszystkie polisacharydy z grupy glikozaminoglikanów, oprócz kwasu hialuronowego, posiadają grupy siarczanowe. Kwas hialuronowy nie posiada rdzenia białkowego. Glikozaminoglikany wykazują działanie silnie hydrofilowe – cząsteczki z łatwością łączą się z wodą, natomiast w niskich stężeniach tworzą żelową konsystencję [1, 2].

Wyróżnia się sześć typów glikozaminoglikanów: kwas hialuronowy HA (*hyaluronic acid*), heparynę, siarczan (VI) chondroityny CS (*chondroitin sulfate*), siarczan heparanu HS (*heparan sulphate*), siarczan keratanu KSI (II) oraz siarczan dermatanu DS (*dermatan sulphate*). Glikozaminoglikany w organizmie człowieka występują jako: kwas hialuronowy jest składnikiem płynu maziowego w stawach, siarczan chondroityny – ścięgien, tkanki łącznej i chrząstek, natomiast heparyna pełni funkcję antykoagulacyjną [2]. W skórze, glikozaminoglikany występują wyłącznie na poziomie tkanki łącznej w postaci proteoglikanów. Wiążą się z białkami strukturalnymi, takimi jak kolagen i elastyna, pełniąc funkcję łączącą skórę właściwą z naskórkiem. GAG w postaci kompleksów z białkami, jak również w formie wolnej, są składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej. Ponadto biorą udział w procesach transportu wewnątrzkomórkowego [1, 2].

## ZASTOSOWANIE GLIKOZAMINOGLIKANÓW W KOSMETOLOGII

Glikozaminoglikany ze względu na swoje właściwości nawilżające, kojące oraz przeciwzmarszczkowe znajdują szereg zastosowań w pielęgnacji skóry i przemyśle kosmetycznym. Utrzymują skórę we właściwej kondycji dzięki właściwościom stabilizującym komórki, zwiększają elastyczność skóry. Ponadto zwiększają odporność skóry na toksyczne działanie czynników zewnętrznych, takich jak zanieczyszczenia powietrza. Preparaty kosmetyczne na bazie glikozaminoglikanów ze względu na działanie łagodzące w miejscowych podrażnieniach skóry i reakcjach alergicznych przeznaczone są do stosowania dla każdego typu cery,

a przede wszystkim dla skór suchych, mieszanych i wrażliwych [2].

W produktach kosmetycznych glikozaminoglikany występują w postaci hydrolizatów glikozaminoglikanów, otrzymywanych biotechnologicznie przy pomocy mikroorganizmów pod nazwą *hydrolyzed glycosaminoglycans*, w stężeniu od 0,1 do 1%. W preparatach do stosowania zewnętrznego znajduje się również siarczan chondroityny *Chondroitin-6-sulfate*, *Chondroitin*, kwas hialuronowy w postaci *Hyaluronic Acid*, *Sodium Hyaluronate*, *Potassium Hyaluronate* oraz siarczan dermatanu *Dermatan sulfate*. Hydrolizaty glikozaminoglikanów znajdują także zastosowanie w preparatach myjących, w celu zmniejszenia drażniącego działania substancji powierzchniowo czynnych, takich jak laurylosiarczany sodu SLS (*sodium laureth sulfate*). Glikozaminoglikany pełnią również funkcję humektantu, skutecznie zapobiegając krystalizacji i wysychaniu kosmetyków. Składniki te uważane są za bezpieczne do stosowania miejscowego bezpośrednio na skórę [2].

## KWAS HIALURONOWY

Kwas hialuronowy jest naturalnym biopolimerem, polisacharydem polianionowym. Postać struktury przestrzennej kwasu hialuronowego to spirala o przypadkowych skrętach, natomiast w roztworze wodnym ma postać lewoskrętnej podwójnej helisy. Według danych, kwas hialuronowy posiada zdolność wiązania wody aż do 1000 razy przekraczającej masę własnej cząsteczki. W organizmie człowieka występuje we wszystkich płynach ustrojowych i tkankach, można znaleźć go w większości organów, moczu oraz krwi. W największej ilości znajduje się w cieple szklistym oka, pępowinie, mięśniu sercowym, mięśniach, układzie limfatycznym oraz w błonach śluzowych [3]. W skórze, kwas hialuronowy syntetyzowany jest przez keratynocyty i fibroblasty. Dostępne dane nie określają precyzyjnie, w której warstwie skóry występuje najwięcej kwasu hialuronowego, jednak publikacje naukowe sugerują, że jego największa ilość może znajdować się w warstwie kolczystej naskórka. Poziom kwasu hialuronowego w skórze nie jest stały, podwyższa się przede wszystkim w przebiegu procesów stanów zapalnych [4, 5].

## Kwas hialuronowy w kosmetologii

W preparatach kosmetycznych HA występuje w postaci kwasu hialuronowego, hialuronianu sodu i hialuronianu potasu [6]. Skutecznie poprawia wygląd skóry suchej i uszkodzonej, zmniejsza podrażnienia, łuszczenie się naskórka, jednocześnie przywracając jędrność. Ponadto, jest głównym składnikiem preparatów przeciwstarzeniowych. W kosmetykach pełni funkcję zagęszczającą część wodną. Kwas hialuronowy oraz jego pochodne znajdują zastosowanie w preparatach do pielęgnacji skóry w stężeniach do 2%. Formuły kwasu hialuronowego stosuje się w preparatach kosmetycznych do pielęgnacji ciała (balsamy, masła do cia-

ła, żele do mycia), twarzy, szyi, oczu, dekoltu (serum, kremy, żele, mgiełki, toniki, preparaty do demakijażu) [7, 8]. Wyróżnia się HA o wysokiej masie cząsteczkowej, a także niskocząsteczkowej, bardzo niskiej, super niskiej oraz ultra niskiej (tabela 1).

Dostępne dane wskazują, że najlepszym wyborem będą preparaty kosmetyczne zawierające kwas hialuronowy o masie od 80 000 do 1 000 000 daltonów [9].

Tabela 1 Podział kwasu hialuronowego ze względu na wielkość masy cząsteczkowej

| Masa cząsteczkowa              | Jednostki masy                           |
|--------------------------------|------------------------------------------|
| Wysoka masa cząsteczkowa       | 1,0-1,5 miliona daltonów (1000-1500 kDa) |
| Niskocząsteczkowa              | 0,8-1,0 miliona daltonów (800-1000 kDa)  |
| Bardzo niska masa cząsteczkowa | 80 000-110 000 daltonów (80-100 kDa)     |
| Super niska masa cząsteczkowa  | poniżej 50 000 daltonów (50 kDa)         |
| Ultra niska masa cząsteczkowa  | poniżej 6000 daltonów (6 kDa)            |

Źródło: [9, 10]

W preparatach kosmetycznych średnica cząsteczki kwasu hialuronowego jest równie znacząca. Przestrzeń międzykomórkowa istotna w penetracji składników aktywnych w głąb skóry oscyluje między 15 a 50 nm. W większości preparatów kosmetycznych średnica cząsteczki kwasu hialuronowego zazwyczaj wynosi aż 3000 nm [10, 11]. W tym celu powstały badania nad zamknięciem kwasu hialuronowego do nanocząsteczki o średnicy 5 nm. Wiadomo również, że cząsteczki większe niż 500 kDa nie mają możliwości przejścia przez barierę skórną [11]. Składniki o mniejszej wielkości, w sprzyjających warunkach i rozpuszczalności w oleju mają możliwość przenikania przez barierę skórną [11].

### Kwas hialuronowy w suplementach diety

Na rynku dostępne są również nutrikosmetyki – suplementy diety zawierające kwas hialuronowy, które mają na celu poprawę stanu skóry i podniesienie poziomu nawilżenia. Z założenia preparaty te powinny zwiększać stan nawodnienia skóry, spowalniać proces starzenia oraz spłycać zmarszczki. Istnieje szereg badań, które wykazują pozytywny wpływ suplementacji kwasu hialuronowego na skórę oraz stawy kolanowe [11]. Jedno z badań polegało na suplementacji 240 mg kwasu hialuronowego dziennie przez okres sześciu tygodni. Badanie *in vivo* po trzech i sześciu tygodniach wykazało poprawę nawilżenia skóry w porównaniu do grupy placebo [11].

Badania potwierdzają również zwiększenie elastyczności skóry na plecach, szyi oraz na ramionach. Część zdeponowanego kwasu hialuronowego zostaje wchłonięta

przez przewód pokarmowy, jednak nienaruszony kwas hialuronowy zostaje wchłonięty przez układ limfatyczny [12]. Suplementacja kwasu hialuronowego została uznana za bezpieczną, bowiem w badaniach klinicznych nie odnotowano zmian w organizmie człowieka, brak zmian w histopatologii, patologii klinicznej oraz brak śmiertelności [12].

### Kwas hialuronowy w dermatologii estetycznej

Kwas hialuronowy stosowany w dermatologii estetycznej jest substancją ksenogeniczną [13]. W 1989 roku Balazs i Denlinger opisali pierwszy wypełniacz na bazie kwasu hialuronowego, który był przeznaczony do iniekcji w obrębie skóry. Preparaty kwasu hialuronowego przeznaczone do wypełnienia tkanek mają postać usieciowaną. HA usieciowany określany jest jako żel kwasu hialuronowego. Preparaty te mogą być monofazowe lub dwufazowe. W medycynie estetycznej kwas hialuronowy przeznaczony jest głównie do: wypełnienia bruzd, zmarszczek, fałd nosowo-wargowych, ust, linii marionetkowych, kurzych łapek; wolumetrii twarzy – wypełnienia okolicy: policzków, żuchwy, brody; poprawy owalu twarzy [14, 15].

Zabiegi estetyczne wykorzystują również kwas hialuronowy nieusieciowany, który posiada właściwości biostymulacyjne i nie może służyć jako wypełniacz. Zabieg z wykorzystaniem nieusieciowanego kwasu hialuronowego, nazywany jest intradermoterapią, lub też mezoterapią [16]. Zabieg intradermoterapii na bazie kwasu hialuronowego lub kwasu hialuronowego z innymi składnikami odżywczymi i witaminami, przeznaczony jest do zastosowania w okolicach twarzy, szyi, dekoltu, ciała – w celu poprawy jędrności, spłycenia blizn, rozstępów, redukcji cellulitu, jak również pobudzenia procesów regeneracyjnych skóry, polegających na syntezie kolagenu i elastyny. Mezoterapię wykonuje się również na grzbietach dłoni. Zabieg intradermoterapii wykonywany jest często przed zabiegami laserowymi i peelingami chemicznymi.

Zabiegi iniekcyjne z wykorzystaniem kwasu hialuronowego nie są zalecane w przypadku aktywnej choroby autoimmunologicznej, niekontrolowanej cukrzycy, zakażenia w obszarze iniekcji, aktywnej opryszczki lub innej aktywnej infekcji w obrębie skóry, jak również w przypadku ciąży, karmienia piersią i alergii na składniki wypełniacza lub ampułki przeznaczonej do intradermoterapii [17]. Najczęstsze działania niepożądane związane z zabiegiem iniekcyjnym to: zaczerwienienie, obrzęk, niewielkie siniaki, drobne krwawienie. Do niezbyt częstych działań niepożądanych zalicza się reakcje alergiczne, pęcherze, migrację materiału wypełniającego, infekcje, blizny oraz stany zapalne [17].

### SIARCZAN CHONDROITYNY (CS)

Siarczan chondroityny CS (*chondroitin sulphate*) stosowany jest w preparatach kosmetycznych jako środek kondycjonujący skórę, dzięki zdolności do łagodzenia i nawilżenia

[18]. Wykazuje również właściwości odżywcze, przeciwnapalne i posiada zdolność do wzmacniania macierzy międzykomórkowej. Ze względu na właściwości antystatyczne znajduje również zastosowanie w trychologii.

## ZASTOSOWANIE GLIKOZAMINOGLIKANÓW W TRYCHOLOGII

Glikobiologia znajduje swoje zastosowanie również w trychologii. Termin glikobiologii według dostępnych danych, znany jest od 1988 roku. Odkrycie przez Barucha S. Blumberga zostało nagrodzone nagrodą Nobla [19].

Glikany znajdują się na powierzchni wszystkich komórek, ponadto są również składnikiem odżywczym dla komórek [20]. Glikozaminoglikany w dużej mierze znajdują się w macierzy zewnątrzkomórkowej brodawki skórnej mieszków włosowych. Badania opublikowane w maju 1992 roku w *British Journal of Dermatology* wskazują, że najwyższe stężenie glikozaminoglikanów występuje w fazie anagenowej, czyli w aktywnej fazie wzrostu włosa. GAG stają się niewykirwalne w fazie spoczynku (faza telogenowa), natomiast kwas hialuronowy kumuluje się we wczesnych stadiach łysienia, następnie ulega degradacji na poziomie skóry właściwej i macierzy. Dostępne dane wskazują, że GAG pełnią istotną funkcję w przekazywaniu składników odżywczych między krwią a komórką. Stymulują również prawidłowy wzrost włosa [21].

Przeprowadzono badania polegające na ocenie bezpieczeństwa i skuteczności glikozaminoglikanów w preparatach kosmetycznych w przypadku łysienia androgenowego. Badania zostały opublikowane przez *Cosmesi Dermatologica* [22]. Grupa badaczy zastosowała balsam bezalkoholowy przeznaczony do stosowania na owłosioną skórę głowy. Wodny roztwór składał się z 10% kolagenu, 2,5% glikogenu oraz 0,5% glikozaminoglikanów. Zastosowany w badaniu kolagen charakteryzował się współczynnikiem załamania światła 1,34. Drugim produktem zastosowanym w badaniu był środek myjący zawierający 3% kolagen [22].

W projekcie badawczym wzięło udział 20 mężczyzn i 10 kobiet w przedziale wiekowym od 25 do 60 lat [22]. Do badania zakwalifikowano wyłącznie ochotników przedstawiających obraz kliniczny łysienia androgenowego typu męskiego etapu II i III w skali Hamilton (II, IIa, III, IIIa i III) oraz typu żeńskiego etapu I i II w skali Ludwiga. Kryteria wykluczające z badania obejmowały kobiety w ciąży, kobiety przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne, osoby z innymi chorobami włosów lub skóry głowy (inne niż łysienie androgenowe) oraz osoby stosujące miejscowe leczenie lub terapie przeciwko wypadaniu włosów (również te, które stosowały tego typu preparaty w ciągu czterech miesięcy poprzedzających początek badania) ze względu na możliwość zakłócenia wyników testu. Balsam bezalkoholowy o pojemności 7 ml (każda fiołka) stosowany był co drugi dzień, systematycznie przez cztery miesiące. Ochotnicy

poddani badaniu stosowali produkt na całej powierzchni skóry głowy, na suchych włosach. Produkt aplikowany był ruchami masującymi. Wyniki badań *in vivo* wskazują, że preparaty mają bardzo dobrą tolerancję. Ponadto wykazują doskonałą skuteczność w kosmetycznym leczeniu *androgenic alopecia* już po 90 dniach stosowania preparatów. Pozytywne efekty zaobserwowano również w zmniejszeniu łojotoku (o 54%) oraz łuszczenia skóry głowy o prawie 55% [22].

## ROLA PROTEOGLIKANÓW W TRYCHOLOGII

Proteoglikany są składnikami wielkocząsteczkowymi złożonymi z łańcuchów glikozaminoglikanów połączonych kowalencyjnie z rdzeniem białkowym [23]. Proteoglikany różnią się ze względu na klasy, są to kolejno proteoglikany bogate w leucynę (np. dekoryna), proteoglikany agregujące z hialuronianem, proteoglikany powierzchni komórek, proteoglikany błony podstawnej oraz proteoglikany ziarniste wewnątrzkomórkowe. Co istotne, proteoglikany bogate w leucynę mają istotny wpływ na fibrylogenezę [23].

W biologii włosów proteoglikany pełnią istotną rolę [23]. W mieszkcu włosowym wyróżnia się kilka typów proteoglikanów:

1. Syndecan-1,
2. Perlecan (proteoglikan siarczanu heparanu) oraz HSPGs,
3. BM-CSPG,
4. Decorin,
5. Versican,
6. Agrican,
7. Biglikan.

Pierwszy z wymienionych, Syndecan-1 – proteoglikan typu przezbłonowego zlokalizowany jest w pochewce zewnętrznej włosa oraz w brodawce mieszków włosowych anagenu [23]. Jest to najczęściej badany i opisywany typ proteoglikanów [22]. Jego podstawową funkcją jest stymulacja i indukcja wzrostu zarówno łodygi włosa oraz wewnętrznej osłony korzenia. Ponadto Syndecan-1 stymuluje sygnalizację komórkową za pomocą czynników wzrostu. Co istotne, Syndecan-1 wykazuje silną immunoreaktywność w zewnętrznej osłonce korzenia mieszkca włosowego (anagenowego). Jednak intensywność immunoreaktywności regulowana jest fazami inwolucji, jak również spoczynku w cyklu mieszków włosowych [23].

Dekoryna (*decorin*) – jeden z proteoglikanów bogatych w leucynę, pełni funkcję w wielu procesach biologicznych [23, 24]. Dekoryna blokuje aktywność transformującego czynnika wzrostu (TGF- $\beta$ 1), a także ma istotny wpływ na fibrylogenezę kolagenu. Ponadto wywiera bezpośredni wpływ na receptory kinaz tyrozynowych, w tym również receptory EGF-HGF oraz IGF typu I. Co istotne, ligandy receptorów mają bezpośredni wpływ na regulację cyklu wzrostu włosów [23, 24].

Rola dekoryny w zakresie mieszków włosowych nie została jeszcze do końca poznana [24]. Przeprowadzono badanie *in vivo* na modelu zwierzęcym myszy, podczas którego



ustalono wzorce ekspresji dekoryny w trakcie indukowanych cykli mieszków włosowych [24]. Badacze udowodnili, że ekspresja dekoryny występuje jedynie w obrębie naskórka, gruczołów łojowych oraz zewnętrznej otoczki korzenia włosa w fazie anagenu [24]. Wiąże się to z ekspresją białek, a także podwyższenia poziomu mRNA dekoryny. Badanie opierało się również na zastosowaniu dekoryny w podejściu funkcjonalnym. Zbadano wpływ ludzkiej dekoryny za pośrednictwem iniekcji skórnej z wykorzystaniem dekoryny o stężeniu 100 µg/ml do tkanki podskórnej myszy [24]. Badanie przeprowadzono w trakcie różnych cykli wzrostu [24], iniekcja dekoryny w trakcie fazy telogenu spowodowała przedwczesną indukcję fazy anagenu. Wykazano to na podstawie oceny długości łodygi włosa, oceny cyklu mieszków włosowych, średnicy mieszka włosowego oraz odsetka fazy pęcherzykowej. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że dekoryna ma istotny wpływ na morfogenezę oraz modulację cyklu mieszków włosowych [24].

Proteoglikany znajdują zastosowanie w postaci programu zastępczej terapii proteoglikanowej jako leczenie wspomagające lub też monoterapia w przypadku łysienia telogenowego i wzorcowego wypadania włosów, zarówno typu żeńskiego jak i męskiego [24-26]. Program zastępczej terapii proteoglikanowej polega na doustnej suplementacji proteoglikanów, która uznana jest za metodę bezpieczną, potwierdzoną badaniami klinicznymi. Badania wskazują, że zastosowanie proteoglikanów w formie suplementów diety, może pozytywnie wpływać na równowagę jelit [24-26]. Dostępne dane farmakokinetyczne jednoznacznie wskazują, że proteoglikany wraz z produktami ich degradacji wchłaniane są do krwioobiegu, dzięki czemu mogą docierać do mieszków włosowych. Rezultatem przeprowadzonych badań klinicznych jest pobudzenie wzrostu włosów oraz reedukacja wypadania włosów, jednak by uzyskać pełny obraz molekularnych mechanizmów suplementacji proteoglikanów, należy przeprowadzić dalsze badania w tym zakresie [24-28].

## PODSUMOWANIE

Dzięki zdolności wiązania cząsteczek wody i właściwościom nawilżającym, glikozaminoglikany pełnią szereg istotnych funkcji w trychologii, kosmetologii, dermatologii estetycznej i innych gałęziach medycyny. GAG wspierają odporność skóry na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, a także utrzymują skórę we właściwej kondycji dzięki wspieraniu właściwej odnowy komórkowej. Zastosowanie glikozaminoglikanów w preparatach kosmetycznych i trychologicznych możliwe jest dzięki wykorzystaniu zaawansowanych procesów biotechnologicznych. W trychologii na szczególną uwagę zasługują proteoglikany, które uprzednio w praktyce zostały zbadane w obszarach klinicznych takie jak gerontologia czy reumatologia.

## LITERATURA / REFERENCES

1. Pomin VH, Mulloy B. Glycosaminoglycans and Proteoglycans. *Pharmaceuticals*. 2018;11:27. doi: 10.3390/ph11010027. Accessed 05.09.2020.
2. Kroma A, Feliczak-Guzik A, Nowak I. Zastosowanie glikozaminoglikanów w preparatach kosmetycznych. *Chemik*. 2012;66:136-139.
3. Olczyk P, Kosmosińska-Vasves K, Winsz-Szczotka K. Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. *Postepy Hig Med Dosw*. 2008;62:651-659.
4. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol*. 2018;120:1682-1695. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188. Accessed 05.09.2020.
5. Raszeja-Kotelba B, Neumann E, Bowszyc J. Kwas hialuronowy i skóra. *Pol J Of Cosmet*. 2002;1:21-25.
6. Papakonstantinou E, Roth M, Karakioulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;1(4):253-258. doi: 10.4161/derm.21923. Accessed 05.09.2020.
7. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Andersen FA: Final Report of the Safety Assessment of Hyaluronic Acid, Potassium Hyaluronate, and Sodium Hyaluronate. *Int J of Toxicology*. 2009;28:5-67
8. Olejnik A, Gościńska J, Nowak I. Significance of hyaluronic acid in cosmetic industry and aesthetic medicine. *Chemik*. 2012;66(2):129-135.
9. Andre P. Hyaluronic Acid and Its Use as a "Rejuvenation" Agent in Cosmetic Dermatology. *Sem in Cutaneous Med and Surg*. 2004;23(4):218-222.
10. 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. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:990-1000.
11. Manjula Jegasothy S, Zabolotniia V, Bielfeldt S. Efficacy of a New Topical Nano-hyaluronic Acid in Humans. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7:27-29.
12. Murad H, Tabibian MP. The effect of an oral supplement containing glycosamine, amino acids, minerals, and antioxidants on cutaneous aging: a preliminary study. *J Dermatolog Treat*. 2001;12:47-51. doi: 10.1080/095466301750163590. Accessed 08.08.2020.
13. Mariko O, Sakai S, Yoshida H, et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: a double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:267-273. doi: 10.2147/CCID.S141845. Accessed 01.09.2020.
14. Duranti F, Salti G, Bovani B. Injectable Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg*. 1998;24:1317-1325. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb00007.x. Accessed 05.09.2020.
15. Han TY, Lee JW, Lee JH. Subdermal Minimal Surgery with Hyaluronic Acid as an Effective Treatment for Neck Wrinkles. *Dermatol Surg*. 2011;37:1291-1296. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02057.x. Accessed 13.08.2020.
16. Kinney BM, Hughes III CE. Soft tissue fillers: an overview. *Aesth Surg J*. 2001;21:469-471. doi:10.1067/maj.2001.119300. Accessed 14.08.2020.
17. Expósito de Oliveira M, Gonzaga M, Gonzaga da Cunha M, et al. Analysis of improvement of the clinical signs of skin aging with assistance of intradermotherapy: clinical, photographic, and ultrasonographic analyses. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013;5(4):315-322.
18. Pawelczyk-Pala K. Uwagi na temat wykorzystania kwasu hialuronowego: wskazania i techniki zabiegowe. *Dermatologia Estetyczna*. 2006;4(45):237-238.
19. Dwek R. Glycobiology at Oxford. *Biochem*. 2006;28(3):4-7.
20. Koperwas L. Niezwykłe właściwości zwykłych polisacharydów – glikozaminoglikany i ich zastosowanie w medycynie, cz. I. net <http://laboratoria.net/arttykul/14020.html>. Accessed 05.01.2020.
21. Uno H, Adachi K, Montagna W. Glicogen contents of primate hair follicles. *Journal of Investigative Dermatol*. 1968;51:197-199.
22. Fernández-Martos S, Calvo-Sánchez M, García-Alonso K, et al. Sustained Human Hair Follicle Growth Ex Vivo in a Glycosaminoglycan Hydrogel Matrix. *Int J Mol Sci*. 2019;20:741. doi: 10.3390/ijms20071741. Accessed 05.07.2020.
23. Vasselli A, Tolaini MV, Serafini G, et al. Assessment of the efficacy and safety of a cosmetic in the treatment of androgenetic alopecia. *Cosmesi Dermatologica*. 1995;51:13-30.
24. Couchman JR. Hair follicle proteoglycans. *J Invest Dermatol*. 1993;101:60-64. doi: 10.1111/1523-1747.ep12362642. Accessed 05.07.2020.
25. Inui S, Itami S. A newly discovered linkage between proteoglycans and hair biology: decorin acts as an anagen inducer. *Exp Dermatol*. 2014;23(8):547-548. doi: 10.1111/exd.12471. 11.08.2020.
26. Wadstein J, Thom E, Gadzhigoroewa A. Integral Roles of Specific Proteoglycans in Hair Growth and Hair Loss: Mechanisms behind the Bioactivity of Proteoglycan Replacement Therapy with Nourkrin® with Marilex® in Pattern Hair Loss and Telogen Effluvium. *Dermatol Res Pract*. 2020;20:8125081. doi:10.1155/2020/8125081. Accessed 22.08.2020.
27. Jing J, Wu X, Li Y, et al. Expression of decorin throughout the murine hair follicle cycle: hair cycle dependence and anagen phase prolongation. *Experimental Dermatology*. 2014;23(7):486-491. doi: 10.1111/exd.12441. Accessed 29.08.2020.
28. Yamaguchi Y, Mann DM, Ruoslahti E. Negative regulation of transforming growth factor-β by the proteoglycan decorin. *Nature*. 1990;346(6281):281-284. doi: 10.1038/346281a0. Accessed 27.08.2020.