

# НОВ НИСКОМОЛЕКУЛЯРЕН КОЛАГЕН В БОРБАТА СЪС СТАРЕЕНЕТО НА КОЖАТА

Боряна Димитрова, Маргарита Станчева, Десислава Гешева,  
Деница Димитрова, Светлана Ласкова

УНС „Медицински козметик, Медицински колеж,  
Медицински университет - Варна

## NEW LOW MOLECULAR COLLAGEN – A NUMBER ONE TREATMENT IN WRINKLE CARE AND ANTI-AGING PROCESSES

Boryana Dimitrova, Margarita Stancheva, Desislava Gesheva, Denica Dimitrova,  
Svetlana Laskova

TRS Medical Cosmetics, Medical College,  
Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Многобройни изследвания показват по неоспорим начин, че съществува непосредствена връзка между съдържанието на разтворим колаген в човешката кожа и стареенето ѝ. Колагенът е биополимер, който изгражда 75% от влакнестата съединителна тъкан в кожата. Заедно с процесите на стареене на кожата намалява и нейната метаболитна активност, което води до редица физиологични нарушения. Този белтък може да бъде внесен успешно в организма, но проблемът при неговото локално приложение идва от това, че има високо молекулно тегло 300 000 мD и това пренятства преминаването му през кожните бариерни структури. Този нов нискомолекулярен колаген успешно се прилага и действа на клетъчно ниво, като стимулира образуването на собствен колаген в кожата. Трайната употреба на продукти за домашна и професионална грижа с този нискомолекулярен колаген (ТН 80) води до намаляване на загубата на този белтък с възрастта и е гаранция за здрава кожа. Доказани резултати след употреба на продуктите, съдържащи тази нова структура, са: тонизиращо, придава блясък, подобрява еластичността, хидратацията и клетъчната регенерация на кожата. Притежава успокояващо и балансиращо действие и забавя процеса на стареене.

**Ключови думи:** колаген, колагенов хидролизат, бръчки, стареене на кожата

### ABSTRACT

Numerous studies over the years have shown in an irrefutable way that there is a direct connection between the content of soluble collagen in human skin and its aging. Collagen is a biopolymer that forms 75% of the fibrous connective tissue in the skin. Along with aging of the dermis, the metabolic activity also decreases. This leads to numerous physiological disorders. This protein can be successfully brought in the human body, but the problem of its local use is that the molecular level is very high – over 300 000 mD, which precludes its absorption at cellular level and its transition through the skin barrier structures.

This new low-molecular collagen can be successfully applied on skin – on a cellular level. It stimulates the formation of the skin's own collagen. Long-term use of products for home and professional care with this low molecular weight collagen (TH80) reduces the loss of the protein with time and it is also a guarantee of healthy, elastic and radiant skin.

Proven results after the use of these products are: toned, shine, elastic and hydrated skin. They also improve cell regeneration, soothe and balance skin with acne and sensitivity, remove fine wrinkles, smooth deep wrinkles, improve the cell membrane elasticity and slow the aging process of the skin.

**Keywords:** collagen, collagen hydrolysate, wrinkles, aging skin

Многобройните изследвания, правени през последните години, показват по несъмнен начин, че съществува непосредствена зависимост между съдържанието на разтворим колаген в човешката кожа и процеса на стареене. Колагенът е биополимер и основна съставка на свързващата влакнеста съединителна тъкан, като изгражда 75% от нея. Той е с изключително ценни качества, защото се понася лесно, приет по пътя на храносмилателната система, и е с най-ниска имунологична бариера. Свойствата на този белтък, свързан с дейността на свързващата тъкан в живите организми, продължава да събужда голям интерес сред биохимици, лекари и козметолози. Поради химичния си състав, структурата и специфичните си свойства колагенът се причислява към групата на влакнестите белтъци. В неговия състав влизат 19 различни аминокиселини. Техният състав не се променя в зависимост от вида и възрастта на свързващата тъкан.

Колагенът за разлика от другите белтъци съдържа в своя състав хидроксипролин. Съдържанието на хидроксипролин като специфична аминокиселина на колагена е показател за неговото качество. Заедно със стареенето на свързващата тъкан намалява и метаболитната активност на колагена и се забелязва промяна в редица негови свойства, между които намаляване на количеството на разтворимия колаген поради нарастване на междумолекулните връзки. Също с течение на времето намалява свойството на колагена да набъбва, поради което се увеличава неговата устойчивост на ензимна деградация под действието на колагеназата и това води до образуване на допълнителни междумолекулни връзки.

Проблемът при локалното приложение на колагена идва от това, че има високо молекулно тегло 300 000 mD и това пречи за усвояването му на клетъчно ниво, но български инженер-химик откри и патентова нов начин на микрофилтрация, последван от ултрафилтрация. Това са филтри, които пречистват на база молекулна маса / аналогично на черния дроб и бъбреците в човешкия организъм, с тази разлика, че са полимерни, чрез многократни промивки с дълбоко обезсолена вода под определено налягане. Така успя да произведе колагенов хидролизат с устойчива големина на молекулата 2000-3000 mD. Този нискомолекулярен колаген успешно се прилага и действа на клетъчно ниво, като стимулира образуването на собствен колаген в кожата.

#### **Малко предистория**

Възникването и развитието на белтъчните молекули и техните структури са свързани с

развитието на живота върху Земята. Те са структурообразуващите елементи, които изграждат белтъците, нуклеиновите киселини и др. Тяхната поява е резултат на химическата еволюция на нашата планета. Ето как са се формирали първите прости форми на живот преди около четири милиарда години.

1. Формиране на първична атмосфера при интензивна вулканична дейност.
2. Образуване на нискомолекулни вещества (предшественици на високомолекулните).
3. Образуване на високомолекулни вещества.
4. Образуване на първичните клетки.

Това е част от химичната еволюция на Земята, която е подготвила възникването на живота. Фибриларните белтъци - колаген, еластин, кератин и фибрин, са едни от най-важните изграждащи белтъци за човешкото тяло в частност и дермата. Уникалната им роля и значение за живота, развитието и растежа на организма са намерили израз в тяхното наименование "протеини" (от гр. протос – пръв, най-важен). Заедно с мазнините, въглехидратите и водата те се определят като макронутриенти (основни хранителни вещества). Белтъците не могат да се заменят нито от мазнините, нито от въглехидратите, тъй като те не съдържат органичен азот - така необходим за живата материя. Те имат градивна, енергийна, хормонална и защитна функция за организма. Участват и в изграждането на всички ензими.

#### **Колаген – устройство и структура:**

Колагеновата молекула се състои от три неразклонени полипептидни вериги. Всяка една от тях е изградена от 1050 аминокиселини. Тази тройна спирална структура представлява естествения вид на колагеновата молекула. Тя се синтезира в този си вид от фибробластите в съединителната тъкан и така се среща в кожата под формата на разтворим колаген с различна концентрация, зависеща от възрастта. Само тази форма на колагеновата молекула може да се означава като естествен разтворим колаген. Неговият състав и структура не зависят от възрастта, т.е. разтворимият колаген от млада кожа и стара кожа е напълно еднакъв в биохимично и физиологично отношение.

#### **Колагенът и свойствата му:**

- Високо съдържание на хидроксипролин и хидроксизин, което го прави разтворим в топла вода и му дава напречно набраздяване.
- Високо съдържание на пролин способства свиването му до 1/3 от първоначалната дължина.

- Разтворим в естествена среда чрез колагеназа.
- Разтворим чрез други протеази, при денатуриране.
- Колагенът лекува рани: зарастването на рани е най-вече проблем на съединителната тъкан, затова прилагането на разтворимия колаген при подобни случаи има положително въздействие.

#### **Химичен състав и структура на колагена:**

Получаването на чист колагенов белтък често е проблем поради образуването на комплекси с други макромолекули и пълното отстраняване на неколагеновите примеси. Най-чистата химична форма на колаген от гръбначни животни е пречистеният желатин. Голямо значение за добиването и приложението на колаген има и фактът, че значителните изменения в аминокиселинния състав на белтъците по принцип не води до загуба на биологичната активност. Този факт подсказва, че биологичната функция има връзка повече с макромолекулната структура, отколкото с химичните детайли. За получаване на чист колагенов белтък се екстрахира с неутрални солеви разтвори или кисели буфери.

Биосинтезата на колагена се извършва в специализирани клетки фибробласти, където се съдържат няколко структурни гени за синтеза на различните типове колаген. Тук се синтезира предшественикът на колагена (проколаген). Специфичните за колагена аминокиселини пролин и хидроксипролин се включват в растящата полипептидна верига при биосинтеза и се образуват при хидроксилиране на пролин и лизин с помощта на ензими в присъствието на кислород, желязни йони и аскорбинова киселина. Фибрилите и другите надмолекулни структури се изграждат извън клетката на базата на информацията, заключена в тях, след това се създават здрави междумолекулни връзки, после колагенът съзрява и така дава здравина и еластичност на кожата.

Колагените, добити от гръбначни животни, са обособени в четири основни типа.

- Колаген - тип 1: най- често се среща в кожа, кости, хрущяли, сухожилия, зъбния дентин и дихателен мехур на рибите.
- Колаген - тип 2: изолиран от хрущял.
- Колаген - тип 3: кожа и аорта.
- Колаген - тип 4: от различни типове базални мембрани.

След топлинна денатурация отделните вериги на тройноспиралната молекула на колагена могат да се разделят в ултрацентрофуга. При този начин се получават три фракции. И от тук

нататък е много трудно да бъде минимизирана повече молекулата, а колкото е по-ниско молекулното тегло, толкова по-лесно усвояем е колагенът. Добиването на качествен колаген за козметични нужди изобщо не е лесно, защото при температура над 40° той коагулира. Това налага да се добива при ниски температури с помощта на разреждени водни разтвори на органични киселини. Ефективността на така добития колаген обаче е ниска поради липсата на концентрация на влакнест белтък. За да се засили концентрацията, се налага предварително да се обработи кожната тъкан с ензими и чак след това да се разтвори суровината в кисели или алкални буфери. Това води до рафиниране на кожната суровина, при температура до 30° се премахват и всякакви неколагенови белтъци. Те деградират на киселоводни разтвори, докато колагенът е устойчив на средствата за хидролиза.

5. Възможни са три начина за разграждане на колагена:

- 1 - ензимна хидролиза; 2 - алкална хидролиза; 3 - кисела хидролиза.
- Ензимната хидролиза се извършва с ензими, които разграждат връзките в полипептидните вериги, но се получават хидролизати с различно молекулно тегло.
- При алкалната хидролиза, под формата на соли, като краен ефект хидролизатът е с рН по-малко от 6 и не е много приложим.
- Най-често използван е методът на киселата хидролиза. При този вид хидролиза се атакува карбоксилната група, докато аминогрупата на пептида е защитена под формата на сол. Тук се получава хидролизат с рН по-малко от 7.

Така хидролизиращият колаген може да има ниско молекулно тегло, но не притежава повърхностно активни свойства, защото липсва липиден компонент, въпреки че има хидроксигрупи. Колагеновите хидролизати са с добра алергична поносимост от организма, но пък са среда за развитие на микроорганизми, затова трябва стриктно да се консервират. При хидролиза колагенът се разтваря във вода за 72 часа при температура 36° по Целзий. При това положение се получава разреден колаген максимум 3%. От тук идва проблемът как да се повиши концентрацията на хидролизата. Ако се нагрее и се изпари водата, ще коагулира белтъкът и става невъзможно. Българският учен химик Буров прави опити с активен въглен и силика гел, но това отново води като краен ефект до продукт с разнородни по молекулна маса молекули и ниска концентрация.

### **Кожата и стареенето ѝ**

В процеса на стареене се забелязват следните промени: невъзможност да се синтезира в достатъчно количество, натрупва се неравномерно в кожата, съдовете и органите, намалява способността му да набъбва във вода и да се разгражда от колагеназите. Колагеновите фибрили остават трайно разтегнати при определени изометрични въздействия и това води до отпускане на кожата и мускулите. Част от тези промени успяват да се компенсират от организма под някаква форма и да не създават условия за патология, но при някои случаи промените в структурата на този протеин могат да доведат до следните тежки заболявания: ревматизъм, хронични полиартрити, склеродермия, еритематоза и др. Фактът, че с напредване на възрастта намалява количеството на разтворим колаген в кожата, не е далеч от идеята за компенсиране на естествената му загуба чрез допълнителното му добавяне. Колкото по-голямо е количеството на разтворим колаген в кожата, толкова по-високо е качеството на тургура, подтиква се образуването на нови колагенови нишки и се активира обмяната на веществата на съединителнотъканно ниво. Следователно, чрез внасянето на разтворим колаген на дермално ниво, би било възможно регенерирането на кожата и възвръщането на еластичността ѝ.

### **Изкуствено стареене**

То може да бъде предизвикано от често облъчване, дълго излагане на слънце и чест контакт с вода. При поглъщането на по-голяма доза слънчева енергия молекулите с пръстеновидна структура, каквато е колагеновата молекула, могат да се денатурират. Понятието денатуриране се използва за всички процеси, при които се променят молекулните и вътрешно молекулните структури на определен вид протеин, без да се разкъсат основните валентни връзки.

Патентованият метод „ТН 80“, изобретен от инж.-химик Таня Роганска, обект на нашия доклад, успява да постигне 15% концентрация на колагенов хидролизат с трайно ниско молекулно тегло 2500-3000MD, това е доказано чрез диагностика посредством инфрачервен спектър и наличие на всичките видове аминокиселини и най-вече 1.89% хидроксипролин.

Какви са преимуществата на метода? Освен традиционната киселинна хидролиза, която в случая се прави с ледена оцетна киселина (това е много важно, защото органичните киселини накъсват по-мекко колагеновите молекули.) След обработката се филтрува с Шихтова преса. Тук колагенът е все още разреден и грубо пречис-

тен. Мембранното филтруване или така наречената микрофилтрация с последваща ултрафилтрация са най-добрият вариант за сгъстяване и пречистване.

Мембранната филтрация се осъществява посредством полимерите полисулфон и целулоза. Тези два полимера способстват образуването на разтвори с определена концентрация. Тези разтвори се изливат върху подложка от нетъкан текстил. Работната площ на тези мембрани е много тънка. Тя е по-малка от 0,5 микрометъра. Изрязва се парче текстил с размера на плочата, която е плоскокамерна, добавя се омекотена вода 12 пъти по-мекка от дестилираната, за да няма соли. Този процес се повтаря, докато се получи разтвор концентрат 15% колагенов хидролизат при молекулна маса на колагена 2000-3000 mD и ниво на хидроксипролин 1.89% и чист микробиален продукт, т.е. тук вече няма среда за развитие на микроорганизми. Всички тези качества на продукта плюс добавения витамин С за биостимулация на нов собствен колаген и липозоми за безпрепятствено преминаване през водно-липидната бариера го правят безценен и уникален продукт. Емулгаторът, който се използва – Remulent-TR2, също е уникален, защото той издържа на натиск от всякакъв характер до момента на усвояването на продукта.

Разтворимите модификации и форми на колагена, които се използват в козметиката, са еднакви от гледна точка на състава, но са различни по големината на молекулното им тегло и степен на молекулно замреждане в процеса на употреба.

Козметичната терапия с разтворим колаген успешно възпира появата на признаците на процесите на стареене на човешката кожа, като допълва нейния баланс с тази форма на колаген. Основната функция на разтворимия колаген, който се употребява в козметиката е неговото въздействие като високоефективен, естествен елемент за задържане на съдържанието на влага в кожата и подобряване на нейното еластично съпротивление. Трайната употреба на продукти за домашна и професионална грижа с този нискомолекулярен колаген (ТН 80) води до намаляване на загубата на белтък с възрастта и е гаранция за здрава, еластична и сияйна кожа. Доказани резултати след употреба на продуктите са: тонизира, придава блясък, еластичност и хидратация на кожата, подобрява клетъчната регенерация, успокоява и балансира кожата при акне и чувствителност, заличава фините бръчки, изглажда дълбоки бръчки, подобрява еластичност-

та на клетъчната мембрана, балансира метаболит-  
зма на клетката и забавя процеса на стареене.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аргирова Т., Кръстанов А., Биохимия, „Народна просвета”, С. 1990 г.,
2. доц. инж. Б. П. Карадаков, „Аналитична химия и инструментални методи”, изд. „Техника”, София, 1984 г.
3. Boullin DJ, Crampton RF, Heading CE, Pelling D. Intestinal absorption of dipeptides containing glycine, phenylalanine, proline, beta-alanine or histidine in the rat. Clin Sci Mol Med
4. Heino J. The collagen family members as cell adhesion proteins. Bioessays 2007; 29(10): 1001-10.
5. Matsuda N, Koyama Y, Hosaka Y, et al. Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2006; 52(3): 211-5.
6. Roupe G. Skin of the aging human being. Lakartidningen 2001