



Шилова А.А.✉, Левончук Е.А., Панкратов О.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Роль пероральных форм коллагена в косметологической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 03.10.2023

Принята: 09.01.2024

Контакты: dr.shi-lova@yandex.ru

Резюме

Коллаген – основной структурный компонент дермы. Основное вещество соединительной ткани представлено во всех органах в виде стромы, перемычек между тканями, волокнах дермы. Заболевание, при котором наблюдается дефицит коллагена с правильной пространственной организацией волокон и/или избыток дефектного фрагментированного коллагена, называется дисплазией соединительной ткани. Основными клиническими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов косметологического профиля являются ранние инволюционные изменения кожи, положительная щипковая проба и кожная гиперрастяжимость. Высокая распространенность таких пациентов в практике косметологов и дерматологов привела к созданию скрининговой анкеты по выявлению и протоколов коррекции недифференцированной дисплазии соединительной ткани. При наличии признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациента следует минимизировать агрессивность процедур, назначить аминокислотную заместительную терапию и препараты пищевого коллагена в качестве дополнительной поддержки синтеза коллагена.

Ключевые слова: коллаген, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, старение кожи

Shilova A., Levonchuk E., Pankratov O.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Role of Oral Forms of Collagen in Cosmetology Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 03.10.2023

Accepted: 09.01.2024

Contacts: dr.shi-lova@yandex.ru

Abstract

Collagen is the main structural component of the dermis. The main substance of connective tissue is represented in all organs in the form of stroma, bridges between tissues, and fibers of the dermis. A disease in which there is a deficiency of collagen with the correct spatial organization of fibers and/or an excess of defective fragmented collagen is called connective tissue dysplasia. The main clinical signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in cosmetology patients are early involutional skin changes, a positive pinch test and skin hyperextension. The high prevalence of such patients in the practice of cosmetologists and dermatologists has led to the creation of a screening questionnaire for the identification and correction protocols of undifferentiated connective tissue dysplasia. If there are signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in the patient, the aggressiveness of the procedures should be minimized, amino acid replacement therapy and dietary collagen preparations should be prescribed as additional support for collagen synthesis.

Keywords: collagen, undifferentiated connective tissue dysplasia, skin aging

Белок является основным функциональным и структурным компонентом каждой клетки тела. Все ферменты, мембранные переносчики, кровь, транспортные молекулы, внутриклеточный матрикс, волосы, ногти, сывороточный альбумин, кератин и коллаген являются белками, как и многие гормоны и большая часть мембран.

Коллаген – основной компонент дермы. В сосочковом слое дермы он представлен более мелкими пучками волокон, а в сетчатом – более крупными, формирующими характерную сеть, обеспечивающую прочность кожи.

Коллаген имеет уникальный аминокислотный состав, отличаясь высоким содержанием глицина (33%), пролина и гидроксипролина (суммарно 22%). Пептиды коллагена содержат две аминокислоты, не встречающиеся в других белках – гидроксипролин и гидроксизин, и имеют общую повторяющуюся структуру Gly – X – Y, где X и Y занимают остатки пролина и гидроксипролина [14].

Синтез коллагена – это многоступенчатый сложный процесс, протекающий во внутриклеточном и внеклеточном пространствах. Начинается с транскрипции ДНК

в матричную РНК в ядрах различных клеток соединительной ткани (фибробластов, хондробластов, остеобластов), эпителиоцитами и эндотелиоцитами. Далее происходит трансляция (перенос) мРНК в эндоплазматический ретикулум, где продолжается синтез полипептидных цепей. Для полноценного синтеза необходимы магний и цинк. Затем начинается ферментативная модификация путем гидроксирования остатков пролина и лизина, зависящая от витамина С, железа и кислорода. После завершения сборки проколлагена в эндоплазматическом ретикулуме он высвобождается во внеклеточное пространство транспортными везикулами аппарата Гольджи, где подвергается дальнейшей модификации до тропоколлагена.

Типичная молекула коллагена (тропоколлаген) состоит из трех скрученных в виде тройной спирали полипептидных α -цепей, каждая из которых содержит примерно 1000 аминокислот и имеет молекулярную массу (ММ) около 100 кДа. Зрелый коллаген состоит из молекул тропоколлагена, объединенных в фибриллы, стабилизирован ковалентными связями и практически не растворим.

Формирование фибриллярной структуры обеспечивается высоким содержанием глицина в молекуле тропоколлагена. В нормальных условиях коллаген является очень стабильным белком, но в результате нагревания выше 40 °С теряет структуру тройной спирали и превращается в растворимый в воде желатин, представляющий собой гетерогенную смесь полипептидов [14]. Считается, что фракция со средней ММ 3–10 кДа представляет собой гидролизат коллагена, с ММ >50 кДа – желатин, а с ММ >300 кДа – коллаген [9].

Исследователи активно пытаются найти новые источники коллагена. Гидролизированный коллаген и желатин, используемые в настоящее время, получают из свиного или бычьего коллагена типа I. В отличие от желатина, гидролизированный коллаген больше подходит для пищеварения, поскольку он растворяется в воде и хорошо всасывается. Было показано, что возраст животного влияет на степень растворимости коллагена, причем коллагеновая ткань более старых животных труднее солиubilизуется, чем та, что получена от молодого животного. Для получения макромолекул на основе коллагена были разработаны многочисленные методики, учитывающие источник коллагена и степень его солиubilизации. К распространенным источникам, используемым для извлечения желатина, относятся свиная и бычья кожа и кости, но в последнее время большое внимание привлекает получение гидролизата коллагена из птицы.

Коллаген может быть извлечен как из животных, так и из растительных источников, водорослей и морских организмов, включая рыбу. Среди морских организмов, из которых в изобилии извлекается коллаген I типа, есть беспозвоночные, такие как медузы, губки, морские ежи, осьминоги, а также позвоночные, включая треску, лосось и морских млекопитающих. В отличие от коллагена животного происхождения, коллаген, полученный из морских источников, легче усваивается, имеет низкую ММ и предпочтителен для промышленности из-за низких воспалительных реакций и низкого количества загрязняющих веществ. Морской коллаген аналогичен по биосовместимости и содержанию аминокислот животным свиного или бычьего происхождения [21].

Коллаген I типа встречается у млекопитающих и состоит из двух $\alpha 1$ - и одной $\alpha 2$ -цепи. Кожа содержит коллаген I (80%) и III (15%) типов, а хрящ – коллаген II и III типов. Коллагеновые волокна придают тканям эластичность (I тип) и гибкость (III тип).

Со временем происходит уменьшение синтеза коллагена типа I, а коллагеновые волокна фрагментируются и истончаются [16, 17].

Фрагментированный коллаген ингибирует синтез проколлагена фибробластами, блокирует их пролиферацию, индуцирует стареющую фибробластическую морфологию и стимулирует экспрессию матричных металлопротеиназ (ММП) [27]. Эти дефекты нарушают структурную и механическую целостность дермы, а снижение содержания гликозаминогликанов и последующая потеря удержания воды в дерме снижают гигроскопичность кожи. В последнее время лечение дефицита коллагена стало проводиться с помощью биоактивных пептидов, полученных путем ферментативного гидролиза пищевых белков. Биоактивные пептиды, такие как гидролизаты коллагена, являются одними из наиболее часто используемых ингредиентов для разработки нутрицевтиков – пищевых продуктов или пищевых ингредиентов, обладающих определенными физиологическими эффектами:

- хемотаксическими – на фибробласты кожи, приводя к миграции и пролиферации мышечных фибробластов, помогая тем самым процессу репарации кожи [20, 21];
- лигандными – стимулируют выработку коллагена, гиалуроновой кислоты и эластина активированными фибробластами путем связывания с рецепторами фибробластов [22];
- способствуют образованию новых коллагеновых волокон, предоставляя строительный материал в виде аминокислот;
- антиоксидантными, защищая кожу от УФ-В-индуцированной пигментации и мелазмы [25].

Благотворное влияние коллагеновых пептидов на эластичность кожи, такое как уменьшение морщин или увеличение синтеза коллагена в дерме, усиление пролиферации фибробластов, также было продемонстрировано в различных клинических исследованиях с участием людей (табл. 1) и в экспериментах на животных *in vitro* [5, 6, 19]. Для того чтобы действовать в глубоких слоях кожи, гидролизированный коллаген должен попасть в кровоток, преодолевая кишечный барьер. После приема внутрь гидролизованного коллагена в кровотоке обнаруживались пролин и гидроксипролин. Обладая низкой молекулярной массой и быстрым всасыванием, коллагеновые пептиды распределяются в различных тканях, в том числе и в коже.

Все морфологические и физиологические изменения, проявляющиеся в коже в виде дряблости и потери текстуры, являются патофизиологическим обоснованием к проведению аминокислотной заместительной терапии (АЗТ).

АЗТ представляет собой инъекционное введение аминокислот (глицин, L-пролин, L-лизин моногидрохлорид, L-лейцин), которые ответственны за выработку коллагена, и является первой линией в подготовительном этапе к инвазивным коллагено-стимулирующим процедурам.

Показания для АЗТ:

- фото- и хроностарение кожи лица и тела (морщины, птоз и/или снижение тургора тканей, эластоз);
- стрии различной длительности существования;
- подготовка к эстетическим процедурам (пластической операции, фракционному фототермолизу, радиоволновому или ультразвуковому лифтингу, лазерным абляционными процедурами) и реабилитация после них;
- признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ).

Таблица 1
Коллагеновые пероральные добавки в клинических испытаниях
Table 1
Collagen Oral Supplements in Clinical Trials

Продукт	Тип продукта	Терапевтический эффект	Авторы
VERISOL® (GELITA AG)	Биоактивные коллагеновые пептиды (BCP) – коллагеновые пептиды из свиной кожи I типа	Снижение степени целлюлита и снижение волнистости кожи	Schunck et al. [4, 7]
VERISOL® (GELITA AG)	Биоактивный коллаген I типа	Увеличение роста ногтей	Hexsel et al. [6]
Nutraceuticals	Морские коллагеновые пептиды (MCPs) в сочетании с растительными антиоксидантами (коэнзим Q10 + экстракт виноградной кожицы + лютеолин + селен)	Улучшение упругости кожи, выработки кожного сала, ультразвуковые маркеры	De Luca et al. [7]
Oral supplement	Содержание (в таблетке): морской белок (105 мг), витамин С (27 мг), экстракт виноградных косточек (13,75 мг), цинк (2 мг) и томатный экстракт (14,38 мг)	Замедление старения кожи у мужчин	Costa et al. [10]
Marine collagen	Рыбные гидролизаты коллагена (FCH)	Омолаживающий эффект	Je et al. [11]
BioCell Collagen® (BCC; LLC Newport Beach, CA, USA)	Куриный грудинный суставной хрящ (гидролизированный коллаген II типа и низкомолекулярная гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат)	Уменьшение сухости кожи и морщин	Schwartz and Park [12]
Oral supplementation product	Содержание (в таблетке): гидролизат коллагена (9 гр), витамины А (600 µg), С (45 мг), Е (10 мг), цинк (7,0 мг)	Улучшение эластичности кожи, уменьшение количества морщин, пор	Maia Campos et al. [0]
Peptan®	5 гр морского коллагена (Peptan F), 5 гр животного коллагена свиного (Peptan P)	Улучшение гидратации кожи, плотности и структуры коллагеновой сети дермы	Asserin J. et al. [2]
НАСР-СF (Jellice Co., Ltd.)	Низкомолекулярный морской коллаген (1000 мг), витамин С (100 мг)	Улучшение гидратации, эластичности, сокращение морщин кожи человека	Kim Do-Un [3]

Косметический синдром при нДСТ включает в себя дефекты внешности, в тяжелых случаях – значительные (высокий или низкий рост, долихостеномелию, гипотрофию мышц, необычную форму головы, неправильный рост зубов, различные деформации грудной клетки, искривление позвоночника или ног, варикозное расширение вен), раннее появление морщин и складок, преждевременное старение.

Клинически характеризуется положительным тестом щипка, пробой жгута (синяки, экхимозы) и кожной пробой на гиперрастяжимость (безболезненное натяжение кожи (3 см) на тыльной стороне кисти, лбу, локтевых суставах, боковых концах ключиц и кожной складке на кончике носа) [23].

Косметологам важно понимать, что проведение любых инвазивных процедур у таких пациентов будет малоэффективным либо с минимальным эффектом, а также будет выше риск осложнений при проведении ботулинотерапии и контурной пластики (отеки, миграция препарата) [15].

С целью повышения эффективности коррекции кожи при проведении коллагеностимулирующих процедур российскими коллегами был разработан соответствующий сочетанный протокол коррекции кожи с признаками нДСТ и скрининговая анкета по выявлению нДСТ в косметологической практике (табл. 2). Согласно результатам скрининговой анкеты пациентам со средней степенью нДСТ (11–20 баллов) наряду с АЗТ во время подготовительного этапа (за 1,5 месяца до процедур) и в период реабилитации (1,5 месяца после процедур) рекомендованы препараты пищевого коллагена [15, 18].

Таблица 2
Скрининговая таблица по выявлению нДСТ в косметологической практике
Table 2
Screening questionnaire for identifying undifferentiated connective tissue dysplasia in the practice of an esthetician

Параметр	Количество баллов
Тест на кожную гиперрастяжимость	Нет – 0 Да – 3
Тест на хрупкость капилляров	Нет – 0 Да – 3
Структура кожи (тонкая, сухая, легкоранимая)	Нет – 0 Да – 2
Сниженная регенерация кожи	Нет – 0 Да – 2
Рубцы в виде папиросной бумаги	Нет – 0 Да – 3
Раннее инволюционное изменение кожи лица	Нет – 0 Да – 2
Отсутствие выраженного лифтинг-эффекта после проведения косметологических процедур	Нет – 0 Да – 2
Изменение прикуса	Нет – 0 Да – 2
Гипермобильность V пальца кисти в пястно-фаланговом суставе	Нет – 0 Да – 1 для 1 руки Да – 2 для 2 рук
Нарушение органов зрения	Нет – 0 Да – 1
Натоптыши на тыльной поверхности стопы	Нет – 0 Да – 1
Признаки плоскостопия	Нет – 0 Да – 2
Искривление позвоночного столба	Нет – 0 Да – 3
«Ломаные» ушные раковины	Нет – 0 Да – 1
Большие торчащие уши	Нет – 0 Да – 1

■ ВЫВОДЫ

1. Коллаген является основным компонентом дермы и его дефицит ведет к возникновению преждевременного старения кожи, нДСТ, поэтому препараты гидролизованного коллагена благодаря своему положительному влиянию на кожу и опорно-двигательный аппарат представляют большой интерес при разработке патогенетически обоснованных методик и протоколов коррекции заболеваний и эстетических недостатков, ассоциированных с данными состояниями.
2. Разнообразие проявлений нДСТ у пациентов косметологического профиля требует единого подхода в диагностике, скрининге, подготовке и реабилитации. При наличии признаков нДСТ у пациента следует минимизировать агрессивность процедур, назначить АЗТ и препараты пищевого коллагена в качестве дополнительной поддержки синтеза коллагена.
3. Препараты гидролизованного коллагена легко всасываются из желудочно-кишечного тракта в плазму, безопасны. Препараты пищевого коллагена показаны пациентам за 1,5 месяца до и 1,5 месяца после проведения коллагеностимулирующих процедур.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maia Campos P.M.B.G., Melo M.O., Siqueira César F.C. Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1693–1699. DOI: 10.1111/jocd.12893.
2. Asserin J., Lati E., Shioya T., et al. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(4):291–301. DOI: 10.1111/jocd.12174.
3. Kim D.U., Chung H.C., Choi J., et al. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*. 2018;10(7):826. DOI: 10.3390/nu10070826.
4. Proksch E., Schunck M., Zague V., et al. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(3):113–119. DOI: 10.1159/000355523.
5. Geahchan S., Baharlouei P., Rahman A. Marine collagen: a promising biomaterial for wound healing, skin anti-aging, and bone regeneration. *Mar Drugs*. 2022;20(1):61. DOI: 10.3390/md20010061.
6. Zhang Z., Wang J., Ding Y., et al. Oral administration of marine collagen peptides from Chum Salmon skin enhances cutaneous wound healing and angiogenesis in rats. *J Sci Food Agric*. 2011;91(12):2173–2179. DOI: 10.1002/jsfa.4435.
7. De Luca C., Mikhal'chik E.V., Suprun M.V., et al. Skin antiaging and systemic redox effects of supplementation with marine collagen peptides and plant-derived antioxidants: a single-blind case-control clinical study. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4389410. DOI: 10.1155/2016/4389410.
8. Schunck M., Zague V., Oesser S., et al. Dietary supplementation with specific collagen peptides has a body mass index-dependent beneficial effect on cellulite morphology. *J Med Food*. 2015;18(12):1340–1348. DOI: 10.1089/jmf.2015.0022.
9. Hexsel D., Zague V., Schunck M., et al. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(4):520–526. DOI: 10.1111/jocd.12393.
10. Costa A., Pegas Pereira E.S., Assumpção E.C., et al. Assessment of clinical effects and safety of an oral supplement based on marine protein, vitamin C, grape seed extract, zinc, and tomato extract in the improvement of visible signs of skin aging in men. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:319–328. DOI: 10.2147/CCID.S79447.
11. Je H.J., Han Y.K., Lee H.G., et al. Anti-aging potential of fish collagen hydrolysates subjected to simulated gastrointestinal digestion and Caco-2 cell permeation. *J Appl Biol Chem*. 2019;62(1):101–107. DOI: 10.3839/jabc.2019.015.
12. Schwartz S.R., Park J. Ingestion of BioCell Collagen(®), a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. *Clin Interv Aging*. 2012;7:267–273. DOI: 10.2147/CIA.S32836.
13. Hong G.P., Min S.G., Jo Y.J. Anti-oxidative and anti-aging activities of porcine by-product collagen hydrolysates produced by commercial proteases: effect of hydrolysis and ultrafiltration. *Molecules*. 2019;24(6):1104. DOI: 10.3390/molecules24061104.
14. Gulevsky A.K., Shcheniavsky I.I. Collagen: structure, metabolism, production and industrial application. *Biotechnol. Acta*. 2020;13(5):42–61. DOI: 10.15407/biotech.13.05.042.
15. Svechnikova E.V., Morzhanaeva M.A., Gorskaya A.A., i dr. Protocols on correction of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia using hardware and injection techniques in cosmetic patients. *Medicinskij sovet*. 2023;(2):15–25. DOI 10.21518/ms2023-031. (in Russ.).
16. Smetanin M.Yu., Nurgalieva S.Yu., Kononova N.Yu., i dr. Bone mineral density and bone turnover markers in women with connective tissue dysplasia. *Prakticheskaya medicina*. 2019;17(4):102–106. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-102-106. (in Russ.).
17. Rippa A.L., Kalabusheva E.P., Vorotelyak E.A. Regeneration of dermis: scarring and cells involved. *Cells*. 2019;8(6):607. DOI: 10.3390/cells8060607.
18. Svechnikova E.V., Morzhanaeva M.A., Gorskaya A.A. Amino acid replacement therapy as preparation and enhancement of the effectiveness of collagen-stimulating methods. *Farmateka*. 2023;30(8):83–90. DOI 10.18565/pharmateka.2023.8.83-90. (in Russ.).
19. Asai T.T., Oikawa F., Yoshikawa K., et al. Food-derived collagen peptides, prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), and hydroxyprolyl-glycine (Hyp-Gly) enhance growth of primary cultured mouse skin fibroblast using fetal bovine serum free from hydroxyprolyl peptide. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):229. DOI: 10.3390/ijms21010229.

20. Silva T.H., Moreira-Silva J., Marques A.L., et al. Marine origin collagens and its potential applications. *Mar Drugs*. 2014;12(12):5881–5901. DOI: 10.3390/md12125881.
21. Vollmer D.L., West V.A., Lephart E.D. Enhancing skin health: by oral administration of natural compounds and minerals with implications to the dermal microbiome. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3059. DOI: 10.3390/ijms19103059.
22. Shigemura Y., Iwai K., Morimatsu F., et al. Effect of Prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a food-derived collagen peptide in human blood, on growth of fibroblasts from mouse skin. *J Agric Food Chem*. 2009;57(2):444–449. DOI: 10.1021/jf802785h.
23. Ohara H., Ichikawa S., Matsumoto H., et al. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol*. 2010;37(4):330–338. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00827.x.
24. Genovese L., Corbo A., Sibilla S. An insight into the changes in skin texture and properties following dietary intervention with a nutricosmeceutical containing a blend of collagen bioactive peptides and antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(3):146–158. DOI: 10.1159/000464470.
25. Martynov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V., et al. Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;13(1–2). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037. (in Russ.).
26. Gui M., Kan J., Qu D., et al. Instrumental evaluation of the depigmenting efficacy of an oral supplementation containing peptides and chrysanthemum extract for the treatment of melasma. *Cosmetics*. 2017;4(4):42. DOI: 10.3390/cosmetics4040042.
27. Marcos-Garcés V., Molina Aguilar P., Bea Serrano C., et al. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – a morphometric and comparative study. *J Anat*. 2014;225(1):98–108. DOI: 10.1111/joa.12186.