

Систематический обзор о применения энтерального гидролизата коллагена в медицине.

Образ жизни человека может напрямую воздействовать на организм или поставить его в такие условия существования, когда заболевание неизбежно. Это привело к увеличению внимания самих медиков к междисциплинарным факторам в развитии профилактики заболеваний.

Профилактика заболеваний является одной из важнейших задач современного здравоохранения, она заложена в ряде государственных программ Российской Федерации и системе ОМС. Основной ее задачей, является предупреждение хронических патологических процессов и общее укрепление здоровья. Для этого разработано много профилактических мер, в том числе и Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), освященной Глобальной стратегией по питанию, физической активности и здоровью. Правильное питание, в сочетании с регулярной физической нагрузкой, лежит в основе хорошего здоровья. Плохое питание может привести к ослаблению иммунитета, повышению восприимчивости к болезням, нарушению физического и психического развития и снижению продуктивности. В современном мире тяжело удовлетворить потребность витаминов, употребляя только привычные продукты. Ограниченный рацион современного человека, вполне достаточный по калорийности для покрытия наших скромных энергозатрат, но не может полностью обеспечить нашу потребность в витаминах. Поэтому встает вопрос о дополнительных источниках пищевых веществ, витаминов, аминокислот.

Пищу с фармацевтическими свойствами, по определению, принятому в США и Великобритании, принято называть - нутрицевтиками. Одна из проблем рационального поиска природных лекарственных средств, способных оказывать биофармацевтическое и поли фармацевтическое действие на организм человека, может быть решена разработкой нутрицевтиков из компонентов соединительных тканей животных. В последние десятилетия ученые активно занялись изучением энтерального коллагена, как наиболее распространенного белка у животных и человека, на организм человека.

Коллаген (К) – ключевой белок в организме человека, он обеспечивает прочность и эластичность соединительных тканей, количество научных статей о его роли в создании каркасов для тканевой инженерии резко возросло. Путем длительного анализа обнаружено, что этот белок присутствует во всех мягких тканях, в коже, сухожилиях, костях, хрящах и суставах. Коллаген составляет около 30% массы тела человека и 70% кожного покрова, и выполняет множество функций, среди которых можно выделить: строительная и опорная роль («клеящая»), его волокна обеспечивают также выносливость кожи во время внешнего нажима и во время ее растяжения, также обладают способностью выдерживать нагрузки. Коллаген играет также важную роль в регулировании нормального размножения клеток. Например: он регулирует активность клеток гладкой мускулатуры во время клеточного деления, задерживает развитие некоторых опухолевых образований, таких как клеток меланомы, в результате совместных действий с интегринами и индукции ингибитора циклина. В механизмах

подавления патологических клеточных трансформаций принимает также участие гидроксипролин, структурный признак этого белка, коллаген обеспечивает возможность роста и укрепления клеток во внеклеточном матриксе в результате взаимных действий с рецепторами оболочки принимает активное участие в ее создании.

Сокращение коллагена в организме человека, приводит к истончению кожи, ее сухости, появлению морщин, потере упругости и тонуса, изменению овала лица, изменениям в опорно-двигательном аппарате человека. Сама по себе соединительная ткань образована из специализированных клеток и внеклеточного матрикса (ВКМ), что является основой суставов в организме человека. Матрикс содержит коллагеновые и эластиновые фибриллы, протеогликаны и гликопротеины. Механически, прочность матрикса, зависит от жесткой структуры коллагеновых и эластиновых фибрилл. Коллаген является основным структурным белком соединительных тканей. Крупнейшими зарубежными производителями коллагеновых белков являются: Япония, Китай, Польша, Германия, США, Дания, Бразилия и Чехия. В Российской Федерации производством “живого” коллагена занимается ООО “ПМТ”. [1]

При изучении коллагена, полученного из различных органов, выяснилось, что он состоит из разных молекул, которые отличаются друг от друга аминокислотным составом и физико-химическими параметрами, но имеют одинаковую молекулярную массу, на сегодняшний день известно более двух десятков различных видов. Для некоторых из них до сих пор продолжается расшифровка первичной структуры. Тем не менее появляются данные об обнаружении новых типов. Коллаген, извлеченный из богатых коллагеном материалов и горячей воды, известен как желатин. Ферментативный гидролиз желатина приводит к гидролизату коллагена (ГК). Коллагеновые гидролизаты — это пищевые добавки, используемые в пищевых и медицинских целях. Они представляют собой сложные смеси низкомолекулярных пептидов, полученных в результате ферментативного гидролиза коллагена, которые обеспечивают характерную гетерогенность между партиями. Физиологическое действие коллагена позволяет отнести его к пищевым волокнам. В то же время доказано [2], что при оптимальном сочетании мышечных белков и коллагенов показатель чистого усвоения белка максимален. К распространенным материалам, используемым для извлечения желатина, относятся кожа свиней (46%), кости рыб (29,4%), бычья шкура (23,1%), но в последние годы привлекают большое внимание получение гидролизата коллагена из птицы [3]. Во первых, из-за улучшения органолептических свойств, за счет высокой биодоступности при приеме внутрь, быстрой растворимости, низкой вязкости, нейтральным вкусом и запахом. Во вторых, из-за более богатого состава (аминокислоты, микро - и макроэлементы, полиненасыщенные жирные кислоты). В-третьих, из-за большого количества аллергических реакций на другие источники коллагена. В четвертых, учитывая фактор влияния религиозных конфессий.

Поэтому роль коллагена в питании человека продолжает пересматриваться, ведется активный поиск новых источников коллагеновых белков, изучение их структуры и свойств является предметом исследований многих ученых. Это объясняется появлением современных, высокоточных методов исследования и оборудования, которые дают возможность глубже изучить строение и свойства этих белков. В развитии отечественного производства коллагенов следует признать приоритетность направления по получению гидролизата коллагена из сырья птицы.

Процесс производства гидролизата коллагена требует двух основных этапов: растворимую фракцию, ее получают химическим (кислотным или щелочным) или ферментативным гидролизом, и пептиды, которые выделяют с помощью процедур фильтрации или ультрафильтрации.

Биодоступность и абсорбция ГК также широко изучены. Гидролизаты коллагена, содержащие набор аминокислот и полипептидов, более доступны для усвоения в организме человека. Поступающие в кровь аминокислоты накапливаются в соединительных тканях и клетках. Для того, чтобы повысить усвоение желатина, дополнительно проводили его ферментативный гидролиз. Гидролизованный коллаген является источником специфических аминокислот и строительным материалом для биосинтеза матрикса этих тканей. Есть исследования говорящие, что ГК легче всасывается и обладает более высокой биодоступностью, чем желатин. Например из хрящей цыплят, применяя протеолитические ферменты папаин, фицин и бромелайн, в первые в США были получены гидролизаты коллагена типа II. [4] Главным преимуществом коллагена II типа является полноценный набор аминокислот, специфичных для фибрилл хрящей и суставов.

Безопасность является еще одним важным атрибутом качества для пищевых продуктов. Тем не менее, некоторые производители часто игнорируют его, исходя из предположения о безвредности сырья, без проверки того, является ли окончательная комбинация таковой на самом деле. Безопасность Коллагенового биокомплекса (COLLAGEN) была протестирована с использованием двух клеточных линий, обычно используемых в исследованиях токсичности *in vitro*. Показано, что в хондроцитах *in vitro* после 11 дней культивирования в среде с гидролизатом коллагена типа II количество аминокислот возрастает в 2,5 раза по сравнению с контролем (среда без гидролизата коллагена). В отличие от других разрабатываемых диетических добавок, токсичность которых требует тестирования, пептиды, полученные из экстракта коллагена птицы, не дают токсических доз выше 15 г/кг при пероральном введении крысам. Такие данные позволяют активно применять гидролизат коллагена в разных сферах медицины.

Использование ГК у пациентов с дегенеративными изменениями суставов.

Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно - двигательного аппарата. Известно, о применении гидролизата коллагена у пациентов с остеоартрозом различной этиологии. Многоцентровое исследование гидролизата коллагена показало его эффективность у пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов. Это плацебо контролируемое исследование было поддержано департаментом здравоохранения эпидемиологии и экономики Франции в 2012г, исследовали две группы пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов, пациенты получали гидролизат коллагена 1200мг/день или плацебо в течение 6 месяцев. Через 6 месяцев в группе ГК на 51,6% по сравнению с группой плацебо 36,5% было отмечено снижение боли, что привело к снижению частоты приема обезболивающих препаратов, по сравнению с группой плацебо [5]. Это является фармакоэкономически выгодно для пациента и снижает риск развития побочных эффектов вследствие полипрогмазии¹. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное

¹ полипрогмазия в медицине— одновременное (нередко необоснованное) назначение множества лекарственных средств или лечебных процедур.

клиническое исследование опубликованное в журнале "Общество Химической Промышленности"(Великобритания) в 2014г, продемонстрировало значительное изменения в состоянии больных страдающих остеоартроз коленных суставов, при пероральном приеме гидролизатов коллагена из разных источников, по сравнению с группой плацебо [6]. Было изучено 30 субъектов обоего пола в возрасте от 30 до 65 лет с диагнозом остеоартроз коленного сустава, которые были поделены на 3 группы. Первая группа принимала коллаген из шкуры свиней, вторая - бычий коллаген, третья плацебо. Критерии эффективности приема коллагена стали: уменьшение боли в суставах при движении и в покое, снижение скорости развития деформации суставов, снижение приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Так же сравнивались коллагеновые пептиды из двух источников, чтобы оценить является ли эффективность одинаковой. Исследование ясно продемонстрировало, что независимо от источника пептида коллагена, уровень эффективности остается достоверно высоким. 85% участников из групп приема ГК отметили улучшение общего состояния и физической активности. Данные исследования и метаанализы позволяют нам с уверенностью сказать о том, что пептиды коллагена являются потенциальными терапевтическими агентами в качестве пищевых добавок для лечения остеоартроза и поддержание здоровья суставов.

Использование ГК у спортсменов

Обзор Британского спортивного журнала, в котором была опубликована доказательная база более чем двадцати биологически активных добавок, в том числе и гидролизата коллагена, который показал клинически значимый эффект для уменьшения боли в краткосрочной перспективе [7]. Обзор американского спортивного журнала, в котором говорится, что некоторые диетические добавки в основе которых есть коллаген, рекомендуются спортсменам для улучшения физической работоспособности и адаптацию к физическим нагрузкам или восстановление после травм. Предварительные данные этого обзора показывают, что коллаген может улучшить здоровье соединительной ткани и таким образом может помочь спортсменам тренироваться или соревноваться более эффективно [8].

Использование ГК в косметологии

Стоит отметить важность использования нутрицевтиков, таких как коллаген, для ухода за кожей, но отсутствуют нормативы по качеству, абсорбции и эффективности. Чтобы устранить этот пробел в знаниях, активно проводятся клинические исследования относительно потенциального воздействия пищевых добавок, на его основе, на кожу. Например, плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалась эффективность ГК, как средства для улучшения гидратации, эластичности и снижения образования морщин на коже человека. Участники, из шестидесяти четырех человек, были разделены случайным образом, часть принимала ГК, часть плацебо. Параметры гидратации, морщин и эластичности кожи были оценены в начале исследования и через 6 недель и 12 недель. По сравнению с группой, принимавшей плацебо, показатели гидратации кожи были значительно выше в группе приема ГК через 6 недель и 12 недель. После 12 недель в группе приема ГК показатель визуальной оценки морщин на коже были значительно лучше по сравнению с группой плацебо [9]. Кроме того, при приеме ГК внутрь было отмечено повышение активности антиоксидантных ферментов

в коже, в то время как содержание малонового альдегида² было снижено на 31,99% [10]. Эти результаты позволили взглянуть на ГК, как на функциональный продукт с антивозрастным эффектом.

Нам были предоставлены образцы биоконплекса “живого” коллагена из сырья птицы (COLLA GEN* сертифицирован по стандартам ISO³) для клинического исследования на базе Российского Центра хирургии им акад. Б.В.Петровского. Состав предоставляемого продукта: гидролизированный коллаген, заменимые и незаменимые аминокислоты, макро- и микроэлементов

Дизайн исследования: ретроспективное контролируемое клиническое исследование пациентов, после бифуркационно аорто-бедренного шунтирования (БАБШ). Известно, что коллаген является вспомогательным веществом в технологии различных лекарственных форм, раскрывая фармакологические свойства препаратов. Это обеспечивает оптимальное действие лекарственного вещества, позволяя снизить концентрацию при сохранении терапевтического эффекта, тем самым понижая токсичность ряда лекарственных веществ, что позволяет вводить эти препараты в большем количестве.

Цель исследования: оценить влияния приема биоконплекса COLLA GEN®, до и после операции, у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) при поражении аорто-подвздошного сегмента.

Материалы и методы: С августа 2019 по сентябрь 2019 г. было прооперировано 7 пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) с индексом массы тела (ИМТ) менее 18,5 (кг/м²). Пять мужчин и три женщины были набраны для участия в этом исследовании. Средний возраст пациентов составил соответственно: 57,8 ± 4,3 года. У всех пациентов имелось поражение аортоподвздошного сегмента, обусловленное облитерирующим атеросклерозом.

Критерии включения: наличие КИНК (боли в покое не менее 2 нед); проксимальный уровень поражения – аорто-подвздошный блок; необходимость выполнения операции аорто-бедренной реконструкции; ИМТ ≥ 18,5 кг/м²

Критерии исключения: аллергия на желатиновую пищу, куриный белок; заболевания печени, почек и желудочно-кишечного тракта; трудности с взятием проб крови; сдача крови в течение месяца; менее 2 мес. от момента развития инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия; какая-либо процедура реваскуляризации миокарда в анамнезе

Все пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести сопутствующей патологии. С учетом кардиологического анамнеза всем пациентам в предоперационном периоде

² эндогенный альдегид, являющийся клинико-лабораторным маркером оксидативного стресса

³ Система сертификации качества ISO (ИСО) или сертификация систем качества – это сертификация, которая проводится на соответствие международным стандартам, установленным Международной Организацией по Стандартизации (ISO, International Organization for Standardization)

назначали медикаментозную терапию, направленную на снижение частоты кардиальных осложнений сосудистых хирургических вмешательств. Она включала обязательное назначение трех групп препаратов: статинов, ацетилсалициловой кислоты и кардиоселективных бета-блокаторов (БАБ), обладающих доказанным влиянием на частоту развития периоперационных кардиальных осложнений и смерти в периоперационном периоде внесердечных хирургических вмешательств. Степень питательной недостаточности до операции оценивалась по нескольким параметрам, важно было выявить изменение веса за последние три месяца (потеря 10 % и более); индекс массы тела (менее 18,5 кг / м²); ухудшение возможности приема пищи за последнюю неделю; объем потребления пищи. До госпитализации были оценены показатели.

Оценка трофологического статуса	1 пациент	2 пациент	3 пациент	4 пациент	5 пациент	6 пациент	7 пациент
ФМТ от РМТ%	93%	85%	78%	95%	100%	80%	89%
ИМТ кг/м ²	18,5	15,0	16,5	18,0	17,0	16,5	16,0
ОП см (окружность плеча) Муж - 29-26 Жен - 28-25	23	20	19,5	21	19	23	24
Общий белок, г / л	45	55	50	47	60	45	56
Трансферрин, г/л	2	1,8	2	2	2,2	1,6	2,5
Лимфоциты тыс	1,5	1,8	1,0	1,8	1,5	1,0	0,9
Общее количество баллов	15	12	11	17	16	13	12

Все пациенты имели показатели низкого или среднего уровня питания по типу сочетания маразма и квашиоркора (масса тела понижена, истощение запасов жира, истощение соматического пула белка, истощение висцерального пула белка, возможен иммунодефицит), что повышало риск развития инфекционных осложнений в послеоперационный период, снижало возможность быстрого восстановления. Сопутствующую терапию принимали все пациенты без изменений. Длительность предоперационной подготовки биокомплексом COLLA GEN® составляла 7 суток. Все пациенты принимали гидролизат коллагена в качестве дополнительного источника макро- и микронутриентов, аминокислот и белка. Ежедневно, по 2 чайные ложки за 30 минут до завтрака. Всем пациентам выполнено бифуркационное шунтирование проводилось под эпидуральной анестезией из внебрюшинного доступа, что позволяло активизировать больных в раннем послеоперационном периоде.

Оцениваемые параметры: продление антибиотикопрофилактики, частота возникновения инфекционных осложнений, частота возникновения аллергических реакций, сроки госпитализации.

Результаты: После выполненных операций критическая ишемия нижних конечностей была купирована у всех больных. Не выявлено ни одного случая возникновения нежелательной побочной реакции, в том числе и аллергических, на прием нутрицевтика COLLA GEN®. Антибиотикопрофилактика у всех пациентов проводилась в стандартном режиме, 48 часов после операции, что подтверждает, что коллаген пролонгирует действие антибиотиков. Сроки госпитализации пациентов 5 ± 2 дня, что ниже в сравнении с пациентами не принимающими биоконкомплекс.

Выводы:

Использование биоконкомплекса COLLA GEN® при подготовке пациентов с КИК к оперативному лечению вероятно позволяет добиться следующих положительных эффектов: снижения числа инфекционных осложнений, сдерживание антибиотикорезистентности, сокращению сроков реабилитации, сокращение сроков госпитализации. Перечисленные положительные эффекты требуют подтверждения путём проведения исследования с большой выборкой пациентов.

Клинический фармаколог РНЦХ им. Б.В. Петровского Вистовская Н.В.

Заведующий отделением сосудистой хирургии, академик РАН Гавриленко А.В.

Врио директора РНЦХ
Селезнев И.В.

