

Результаты

Субъекты и исключения

Анализ данных был проведен на основе результатов 114 исследуемых. Субъекты находились между 45,0 и 65,4 годами ($55,6 \pm 6,0$), без статистически значимых различий между группами (таблица 1, $p = 0,998$). Сто восемь из 114 испытуемых закончили исследование правильно и добились сокращения количества морщин вокруг глаз. Было 6 исключений, ни одно из которых не связано с потреблением продукта или процедурой исследования в целом. Что касается анализа всасывающих блистерных жидкостей, 40 из 48 субъектов (20 на группу) закончили исследование полностью и правильно. 40 субъектов были от 45,8 до 65,0 лет ($55,9 \pm 6$). Было 8 исключений, ни одно из которых не связано с потреблением продукта или процедурой исследования в целом. Никаких побочных эффектов во время лечения не наблюдалось ни у одного из добровольцев.

Объем морщин глаз

В начале исследования объем морщин вокруг глаз между обеими группами лечения статистически не отличался ($0,381 \pm 0,36$ против $0,375 \pm 0,26$ мм³, $p = 0,93$). После 4 недель лечения группа ВСП показала результат - уменьшенный объем морщин глаз более чем на 7,2% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Этот положительный эффект был более выраженным после 8 недель приема. На тот момент объем морщин в группе ВСП был снижен на 20,1% ($0,326 \pm 0,38$ против $0,408 \pm 0,25$ мм³) по сравнению с группой плацебо (рис.1а, б). В частности, было достигнуто максимальное сокращение объема морщин глаз на 49,9%. Через четыре недели после последнего приема продукта (4-недельная регрессионная фаза) группа лечения ВСП по-прежнему демонстрировала значительное снижение объема морщин глаз 11,5% ($p < 0,01$), как показано на рисунке 2. Примечательно, что в конце фазы регрессии в группе лечения ВСП наблюдался такой же уменьшенный средний объем морщин глаз ($0,326$ мм³) и результат сохранялся по окончании периода лечения через 8 недель.

Блистерные всасывающие жидкости

Из-за неоднородных данных в начале исследования (до лечения) группы ВСП и группы плацебо результаты проколлагена, эластина и фибриллина были выражены в отношении исходных данных (t 0).

Содержание проколлагена

Содержание проколлагена I типа после 8 недель употребления было увеличено на 65% в группе ВСП по сравнению с группой плацебо. Это выраженное влияние на синтез коллагена было статистически значимым ($p < 0,01$, рис.3).

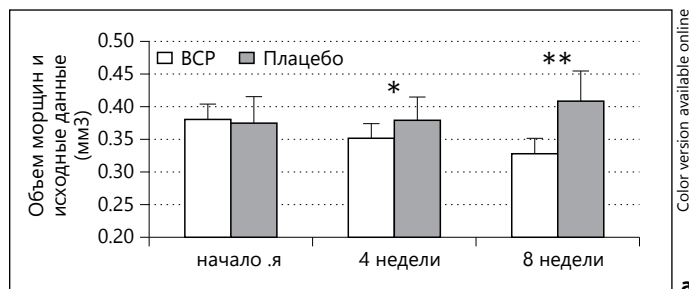


Рисунок 1. а Перорально вводимая ВСП приводила к значительному уменьшению объема морщин вокруг глаз после 4 и 8 недель лечения. В течение того же периода времени объем морщин вокруг глаз увеличивалась непрерывно в группе плацебо (среднее \pm SEM, $n = 57$; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$). б Видимое уменьшение объема морщин вокруг глаз после 8 недель приема ВСП. Фотографии двух участников групп до (слева) и после (справа) лечения.

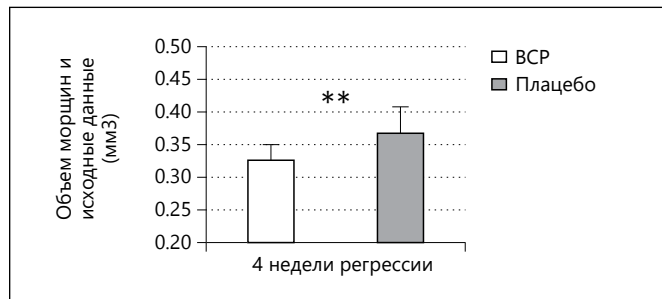


Рисунок 2. Уменьшение объема морщин вокруг глаз сохраняется у добровольцев, получавших БПК, через 4 недели после последнего приема (среднее \pm SEM; $n = 57$; ** $p < 0,01$).

Таблица 1. Демографические данные по предметам исследования

Группа	Исходный уровень (t0)	4 недели (t1)	8 недель (t2)	4-недельная регрессия (t3)
Номер субъекта				
A	57	55	55	52
B	57	55	55	55
Средний возраст \pm SD, лет				
A	55.6 \pm 5.7	55.4 \pm 5.7	55.4 \pm 5.7	55.4 \pm 5.5
B	55.6 \pm 6.2	55.6 \pm 6.3	55.6 \pm 6.3	55.6 \pm 6.3

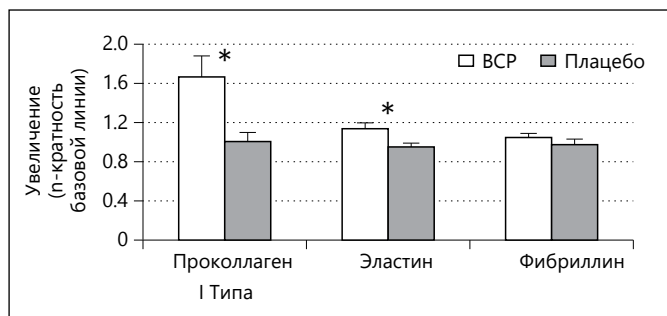


Рисунок 3. Количество проколлагена типа I и эластина увеличивалось через 8 недель после введения ВСП, в отличие от лечения плацебо. Содержание фибриллина в всасывающей пузырьчатой жидкости увеличивалось после 8 недель приема ВСП по тренду (среднее \pm SEM; $n = 20$; * $p < 0,05$).

Содержание эластина

В дополнение к проколлагену потребление ВСП также способствовало статистически значимому ($p < 0,01$) увеличению содержания эластина до 18% по сравнению с плацебо-терапией через 8 недель (фиг.3).

Содержание фибриллина

Употребление ВСП привело к увеличению содержания фибриллина на 6% по сравнению с употреблением плацебо после 8 недель лечения, но этот результат не достиг уровня статистической значимости (рис.3).

Обсуждения

На протяжении всей нашей жизни целостность кожи изменяется и наблюдается снижение эластичности и сухость кожи, а также заметное увеличение морщин. Образование морщин кожи является наиболее заметным признаком старения [1, 2] и, по-видимому, более распространено в коже кавказских народов [11]. В исследовании было установлено, что появление морщин у китайских женщин наблюдается примерно на 10 лет позднее по сравнению с французскими женщинами [12]. Независимо от особенностей появления морщин и этнических аспектов кожи, очень часто встречаются проблемы с изменениями внешнего вида, вызванные старением. Поскольку спрос на продукты для уменьшения видимых признаков старения постоянно растет [13], интерес к разработке пищевых добавок и функциональных пищевых продуктов для здоровья кожи также увеличился. В доклинических и клинических исследованиях пищевые добавки считаются эффективными косметическими веществами, способными уменьшать морщины и улучшать внешний вид кожи. Особенно эффективны перорально вводимые пептиды коллагена. Их влияние на внешний вид кожи было продемонстрировано в нескольких исследованиях [14-17].

Данное исследование является первым изучением эффективности специфического перорально вводимого ВСП (Verisol®) относительно морщин вокруг глаз, демонстрируя значительное уменьшение глубины морщин глаз (вороньи ноги) по сравнению с плацебо-обработкой. По окончании лечения через 8 недель объем морщин глаз в группе *verum* уменьшился на 17,7% по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе плацебо за тот же период объем морщин увеличился на 14,5% (Δ 32,2%). Наблюдаемые изменения в группе плацебо могли быть вызваны погодными и климатическими условиями, которые менялись в течение периода исследования. Маловероятно, что данный эффект вызван изменениями, связанными с диетой, поскольку испытуемым было дано указание не изменять свой образ жизни в течение периода исследования. Кроме того, прямое воздействие плацебо может быть исключено, так как в литературе не описано влияние мальтодекстрина на физиологию кожи. Поэтому можно предположить, что вариации в группе плацебо не относятся к систематическим эффектам. Помимо наблюдаемой эффективности перорального лечения Verisol®, поразительно, что положительное влияние на здоровье кожи было устойчивым в течение по меньшей мере 4 недель после прекращения приема ВСП. Возможным объяснением этого долговременного улучшения может быть выраженный рост биосинтеза основных кожных макромолекул, таких как коллаген, эластин и фибриллин. Известно, что коллаген и эластин являются основными компонентами дермы, поддерживающими сохранение структуры кожи, упругости кожи и эластичности и что они непосредственно влияют на формирование морщин. В отличие от здоровой кожи, изменение эластичных волокон и деградация пучков коллагена происходит в дерме из сморщенной кожи. Известно, что недостатки коллагенового волокна в престарелой и фотоэпидемической коже человека являются основной причиной морщин кожи. Помимо видимых изменений кожи, в данном исследовании был изучен синтез дермальных белков внеклеточного матрикса в жидкостях всасывающих блистеров. Было продемонстрировано, что в конце периода лечения содержание коллагена было увеличено в 1,65 раза и что количество эластина было увеличено в 1,2 раза после лечения Verisol по сравнению с лечением плацебо. В дополнение к этим положительным воздействиям, потребление ВСП также привело к увеличению содержания фибриллина на 6% по сравнению с употреблением плацебо. Фибриллины являются наиболее важными компонентами микрофибрилл и необходимы для целостности эластичных пучков волокон, описанных Lee et al. [15], который наблюдал снижение экспрессии фибриллина-1 в морщинистой коже, что продемонстрировало важную роль фибриллина для функциональности кожи. Фибриллин соединяет эластичные волокна с небольшими протеогликанами, богатыми лейцинами (например, декорин и бигликан), которые необходимы для водосвязывающей способности в соединительных тканях [18]. В целом лечение ВСП оказывает положительное влияние на важные кожные макромолекулы [19], которые оказывают непосредственное влияние

на важные кожные макромолекулы [19], которые оказывают непосредственное влияние на формирование морщин на коже. Текущие исследования подтверждают предыдущие отчеты экспериментальных и животных испытаний, демонстрирующие стимулирующие эффекты коллагеновых пептидов на анаболические процессы, поддерживающие внеклеточный матрикс дермы [6-9, 20]. Наши исследования *in vitro* на первичных дермальных фибробластах продемонстрировали стимулирующий эффект Verisol® на экспрессию макромолекул внеклеточного матрикса кожи. После добавления специфических коллагеновых пептидов мы смогли продемонстрировать выраженное статистически значимое увеличение экспрессии коллагена типа I, а также экспрессию протеогликанов, таких как бигликан, декорин и версикан (данные не опубликованы). Помимо этих положительных эффектов Verisol® на синтез дермальной матрицы, было описано, что ежедневное потребление коллагеновых пептидов снижает уровни экспрессии матричной металлопротеиназы-2, катаболического фермента, который, ответственен за распад коллагена типа IV [7]. Коллаген типа IV образует сильную сетку, необходимую для механической стабильности основной мембраны и поэтому является важным фактором для уменьшения количества морщин и борозд [21]. Наблюдаемое положительное воздействие ВСП на дермальную матрицу, а также антикатаболический эффект указывают на возможный механизм объяснения значительного уменьшения морщин, продемонстрированного обработкой Verisol®. Другим фактором, способствующим образованию морщин, является снижение эластичности кожи, как показано Fujimura et al. [22]. На эластичность кожи влияют несколько параметров, например формирование эластичного волокна и уровень влаги в коже. В предыдущем исследовании мы изучали влияние ежедневного приема Verisol® у 35-55-летних добровольцев-женщин на эластичность кожи и другие параметры, связанные с морщинами ко-

- жи. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании эластичность кожи значительно улучшилась у женщин, получавших 2,5 г / сут специфической БПК в течение 8 недель. Кроме того, результаты показали, что наблюдаемые положительные эффекты введения ВСП были более выражены у женщин старше 50 лет, о чем свидетельствует повышенная увлажненность кожи и улучшенная эластичность кожи [23].

Выводы

Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что пероральный прием специфических пептидов коллагена приводит к значительному уменьшению объема морщин вокруг глаз. В отличие от большинства местно применяемых продуктов, употребление перорально специфических пептидов дает ощутимый положительный эффект на кожу, который вызван прямым воздействием на кожный внеклеточный матричный оборот. Прямое воздействие на дермальную матрицу объясняет долговременный эффект в течение как минимум 4 недель после окончания приема коллагеновых пептидов. Следует отметить, что представленные результаты действительны только для конкретной композиции коллагенового пептида (Verisol®), используемой в этом исследовании. Другие гидролизаты коллагена или коллагеновые пептиды могут оказывать другое воздействие на кожу. В этом случае желательны дальнейшие исследования, особенно в отношении действия ВСП на кожные структуры.

Литература:

- 1 Imokawa G: Recent advances in characterizing biological mechanisms underlying UV-induced wrinkles: a pivotal role of fibroblast-derived elastase. *Arch Dermatol Res* 2008; 300(suppl 1):S7-S20.
- 2 Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP: Skin ageing. *Menopause Int* 2007;13:60-64.
- 3 Takema Y, Yorimoto Y, Kawai M, Imokawa G: Age-related changes in the elastic properties and thickness of human facial skin. *Br J Dermatol* 1994;131:641-648.
- 4 Takema Y, Yorimoto Y, Kawai M: The relationship between age-related changes in the physical properties and development of wrinkles in human facial skin. *J Soc Cosmet Chem* 1995;46:163-173.
- 5 Boelsma E, Hendriks HF, Roza L: Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2001;73:853-864.
- 6 Liang J, Pei X, Zhang Z, Wang N, Wang J, Li Y: The protective effects of long-term oral administration of marine collagen hydrolysate from chum salmon on collagen matrix homeostasis in the chronological aged skin of Sprague-Dawley male rats. *J Food Sci* 2010; 75:H230-H238.
- 7 Zague V, de Freitas V, da Costa RM, de Castro GA, Jaeger RG, Hado-Santelli GM: Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. *J Med Food* 2011;14:618-624.
- 8 Matsuda N, Koyama Y, Hosaka Y, Ueda H, Watanabe T, Araya T, Irie S, Takehana K: Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006; 52:211-215.
- 9 Tanaka M, Koyama Y-I, Nomura Y: Effects of collagen peptide ingestion on UV-B-induced skin damage. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009;73:930-932.

- 10 Kiistala U: Suction blister device for separation of viable epidermis from dermis. *J Invest Dermatol* 1968;50:129–137.
- 11 Green AC: Premature ageing of the skin in a Queensland population. *Med J Aust* 1991; 155:473–478.
- 12 Nouveau-Richard S, Yang Z, Mac-Mary S, Li L, Bastien P, Tardy I, Bouillon C, Humbert P, de Lacharrière O: Skin ageing: a comparison between Chinese and European populations. A pilot study. *J Dermatol Sci* 2005;40:187–193.
- 13 Manriquez JJ, Majerson Grinberg D, Nicklas Diaz C: Wrinkles. *Clin Evid* 2008;12:1–42.
- 14 Bauza E, Oberto G, Berghi A, Dal CF, Domloge N: Collagen-like peptide exhibits a remarkable antiwrinkle effect on the skin when topically applied: in vivo study. *Int J Tissue React* 2004;26:105–111.
- 15 Lee J-H, Seo J-H, Park Y-H, Lim K-M, Lee S-J: The effect of hydroxyproline and Pro-Hyp dipeptide on UV-damaged skin of hairless mice. *Korean J Food Sci Technol* 2008;40: 436–442.
- 16 Kawaguchi T, Nanbu PN, Kurokawa M: Distribution of polyhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats. *Biol Pharm Bull* 2012;35:422–427.
- 17 Chai HJ, Li JH, Huang HN, Li TL, Chan YL, Shiao CY, Wu CJ: Effects of sizes and conformations of fish-scale collagen peptides on facial skin qualities and transdermal penetration efficiency. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010:757301.
- 18 Frantz C, Stewart KM, Weaver VM: The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123:4195–4200.
- 19 Cho S, Won CH, Lee DH, Lee MJ, Lee S, So SH, Lee SK, Koo BS, Kim NM, Chung JH: Red ginseng root extract mixed with torilus fructus and corni fructus improves facial wrinkles and increases type I procollagen synthesis in human skin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Med Food* 2009; 12:1252–1259.
- 20 Zhang Z, Wang J, Ding Y, Dai X, Li Y: Oral administration of marine collagen peptides from chum salmon skin enhances cutaneous wound healing and angiogenesis in rats. *J Sci Food Agric* 2011;91:2173–2179.
- 21 Contet-Audonnet JL, Jeanmaire C, Pauly G: A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol* 1999;140:1038–1047.
- 22 Fujimura T, Haketa K, Hotta M, Kitahara T: Loss of skin elasticity precedes to rapid increase of wrinkle levels. *J Dermatol Sci* 2007; 47:233–239.
- 23 Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S: Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:47–55.

Vita

Health Care UA