Благотворное влияние пищевых добавок на основе гидролизованного коллагена для ухода за кожей (обзор)

MIHAELA-ADI LUPU [1*], GRATIELA GRADISTEANU PIRCALABIORU[1,2*], MARIANA□CARMEN CHIFIRIUC[2*], RADU ALBULESCU[3,4*] and CRISTIANA TANASE[3,5*]

[1]SC Sanimed International Impex SRL, 087040 Бухарест; [2]Научно-исследовательский институт Бухарестского университета (ICUB), 050098 Бухарест; [3]Кафедра Биохимии и Протеомики, Национальный Институт патологии имени Виктора Бейбса, 050096 Бухарест; [4]Национальный институт химико-фармацевтических исследований и разработок, 061323 Бухарест; [5]Университет Титу Майореску, медицинский факультет, 004051 Бухарест, Румыния

Получено 2 Октября 2019 года ; Принято 4 Ноября 2019 года

DOI: 10.3892/etm.2019.8342

Резюме. Старение - это сложный, многоступенчатый процесс, который включает в себя, в частности, потерю коллагена и эластина. Коллаген находится в большом количестве в организме, особенно в слое дермы. Эти волокна обеспечивают коже нормальную прочность, увлажнение и механические свойства. Коллаген в значительной степени доступен, так как его можно извлечь из многих животных источников, он может быть легко поглощен при местном введении, поэтому он в значительной степени используется в косметической и фармацевтической промышленности для лечения преждевременного старения. Биоактивные пептиды, такие как гидролиз коллагена, являются одними из наиболее часто используемых ингредиентов для разработки нутрицевтиков - пищевых продуктов или пищевых ингредиентов, обладающих определенными физиологическими эффектами. Многочисленные исследования показали, что пептиды, полученные в результате приема гидролизата коллагена и обнаруженные в кровотоке, обладают хемотаксическими свойствами для фибробластов кожи, помогая процессу восстановления кожи. Цель этого мини-обзора - представить обновленную информацию об использовании гидролизованного коллагена для ухода за кожей.

Содержание

1. Вступление.
2. Старение кожи - естественное явление и внешние триггеры33.
3. Источники коллагеновых пептидов.
4. Клинические доказательства благотворной роли продуктов на основе коллагена для ухода за кожей.
5. Выводы.

Для переписки: Профессор Кристиана Танасе, кафедра биохимии и протеомики, Национальный Институт патологии имени Виктора Бейбса, 99-101 Площадь Независимости, 050096 Бухарестт, Румыния. E-mail: bioch@vbabes.ro

*Соавторы

Ключевые слова: гидролизованный коллаген, морщины, кожа, пептид, нутрицевтики

1. Вступление.

Наличие старения заметно уже во втором десятилетии жизни и влечет за собой многочисленные и важные изменения. Хотя вначале эти изменения едва заметны, к третьему десятилетию происходят важные структурные и функциональные изменения. Кожа - это система защиты организма от нежелательных воздействий внешней среды(1), имеющая множество ключевых ролей в чувствительности и защите организма человека от физических, химических и биологических агрессоров (2). Из-за большого воздействия факторов окружающей среды кожа претерпевает изменения, которые влияют не только на этот аспект, но и, в конечном счете, на состояние здоровья человека (3). Это одна из причин, по которой пищевая, косметическая и фармацевтическая промышленность озабочены разработкой новых и усовершенствованных продуктов для предотвращения, замедления или минимизации признаков старения, а также для защиты и лечения кожи (4).

Нутрицевтики ("питание" + "фармацевтика") - это пищевые продукты, пищевые ингредиенты или фармацевтические/косметические продукты с определенными физиологическими эффектами (5), но без побочных эффектов, вводимые с целью улучшения состояния здоровья (6). В связи с ростом численности населения и диверсификацией потребностей в продовольствии возросло потребление нутрицевтиков. Нутрицевтические продукты, полученные из растений, содержат антиоксиданты, полиненасыщенные жирные кислоты, а также пре- и пробиотики. В последнее время лечение дефицита коллагена стало проводиться с помощью биоактивных пептидов, полученных путем ферментативного гидролиза пищевых белков. Биоактивные пептиды, такие как гидролизат коллагена, являются одними из наиболее часто используемых ингредиентов для разработки нутрицевтиков. Коллаген представляет собой ~30% белковой массы тела и играет важную роль в структуре различных типов тканей, придавая жесткость и целостность костям и коже. Коллагеновое волокно имеет тройную спиральную структуру, состоящую из α-цепей. Коллаген I типа встречается у млекопитающих и состоит из двух α1(I) и одной α2 (I) цепей. Кожа содержит коллаген I и III типов, а хрящ-коллаген II и III типов. Коллагеновые волокна придают этим тканям прочность на растяжение. Гидролизованный коллаген богат аминокислотами, такими как глицин и пролин, и после переваривания он накапливается в хряще или коже и помогает поддерживать стабильность или регенерацию (7).

Внеклеточный матрикс в основном состоит из коллагеновых протеогликанов. Устойчивость, молекулярная фильтрация и гидратация кожи определяются протеогликанами, которые также влияют на поведение клеток или взаимодействие клеток с матрицей. Протеогликаны коллагена, являющиеся важным источником цитокинов и факторов роста, могут претерпевать изменения в своей экспрессии или структуре, что может существенно влиять на гомеостаз тканей (8).

Поскольку уровень коллагена и эластина уменьшаются с возрастом, особенно из-за воздействия солнца, для пораженных участков косметическая промышленность пытается найти решения для улучшения внешнего вида кожи лица и шеи (9). Коллаген является важным ингредиентом фармацевтических или пищевых продуктов и действует на соединительные ткани кожи, сухожилия, связки и зубы. Коллагеновые пептиды используются в качестве пищевых добавок при недостаточном питании или других дегенеративных заболеваниях для восстановления плотности костной ткани. Благотворное влияние коллагеновых пептидов на эластичность кожи, такое как уменьшение морщин или увеличение отложения коллагена в дерме, также было продемонстрировано в различных клинических исследованиях (Таблица I) (10-15). Для этого, чтобы действовать в глубоких слоях кожи, гидролизованный коллаген должен попасть в кровоток, пересекая кишечный барьер (16).

2. Старение кожи - естественное явление и внешние триггеры.

Эпидермис, образованный пролиферативными базальными клетками, и дерма, образованная кератиноцитами, представляют собой основные компоненты кожи. Дермальные фибробласты продуцируют эластин и коллаген I и III типов, а также другие белки внеклеточного матрикса (17). Поскольку дерма через кровеносные сосуды обеспечивает кожу важными питательными веществами и обеспечивает структурную поддержку эпидермиса, необходимо поддерживать структуру кожного слоя для правильного функционирования клеток кожи. Старение кожи может быть обусловлено естественными процессами, происходящими, усиливающимися или накапливающимися во времени (хронологическое, внутреннее или естественное старение), а также воздействием солнечной радиации (внешнее, фотостарение). Изменения в дерме, изменение и модификация внеклеточного матрикса, а также повышенные маркеры воспаления и снижение кровотока приводят к старению кожи (18-20).

Процесс старения усиливает кумулятивное воздействие вредных стимулов, таких как гемодинамический стресс, окисленные липиды, и связан с нарушением ангиогенеза и эндотелиальной дисфункцией (21). Дермальная структура может быть затронута естественным старением, и состаренные фибробласты синтезируют меньше коллагена. Ультрафиолетовое излучение генерирует активные формы кислорода, которые активируют матриксные металлопротеиназы, оказывая влияние на выработку коллагена через неоколагенез, приводя к изменению соотношения между I и III типами коллагена. Это приводит к разрушению внеклеточного матрикса и фотостарению кожи (1). Из-за уменьшения количества коллагена в коже и возникновения явления эластоза, которое вызывает неорганизованное накопление эластиновых белков в дерме, происходит атрофия кожи и кожа выглядит постаревшей (22). Процесс эластоза происходит особенно на участках тела, подвергающихся воздействию солнечной радиации. В результате этого явления снижается активность фибробластов и снижается механическое натяжение, что приводит к деградации существующих коллагеновых волокон. Из-за повышенной степени распада коллагена в дерме и снижения его синтеза появляются тонкие линии (1).

Дерма изменяется у курильщиков, и хронический стресс, воздействующий на циркадный ритм кортизола/кортикостерона, изменяет синтез и деградацию коллагена. В результате пребывания на солнце стареющая кожа становится более сухой, имеет дряблость и морщины. В процессе старения морщины углубляются, а дряблость кожи увеличивается (16).

3. Источники коллагеновых пептидов.

Образование желатина происходит в результате необратимой денатурации молекул коллагена. Чтобы остановить этот процесс денатурации, можно применить химическую или термическую обработку. Термическая обработка денатурации коллагена применяется как в косметологии, так и в медицинских техниках, таких как ортопедия, пластическая хирургия, стоматология или офтальмология, а также в фармацевтической или пищевой промышленности. Желатин широко используется в пищевой промышленности благодаря различной биоактивности коллагеновых пептидов, особенно высокой биосовместимости и биодоступности (23).

Исследователи активно пытаются найти новые источники коллагена. Гидролизованный коллаген и желатин, используемые в настоящее время, получают из свиного или бычьего коллагена типа I. В отличие от желатина, гидролизованный коллаген более подходит для пищеварения, поскольку он растворяется в воде или рассоле и хорошо всасывается. Было показано, что возраст животного влияет на степень растворимости коллагена, причем коллагеновая ткань более старых животных труднее солюбилизуется, чем та, что получена от молодого животного. Для получения макромолекул на основе коллагена были разработаны многочисленные методики, учитывающие источник коллагена и степень его солюбилизации (24). Желатин хорошего качества извлекается из бычьей кости, пептиды которой действуют на костный метаболизм, будучи полезными при лечении остеоартрита, воздействуя на костный метаболизм и ингибируя потерю костной массы. В связи с возникновением бычьей губчатой энцефалопатии применение этого типа желатина ограничено и необходимы другие источники коллагена. Коллаген может быть извлечен как из животных, так и из растительных источников, водорослей и морских организмов, включая рыбу (3,25).

В фармацевтической, косметической и пищевой промышленности предпочтительно использовать коллаген морского происхождения (26). Коллаген и другие биологически активные вещества могут быть извлечены из морских организмов. Среди морских организмов, из которых извлекается коллаген, 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 молекулярную массу и предпочтителен для промышленности из-за низких воспалительных реакций и низкого количества загрязняющих веществ (27). Морской коллаген аналогичен по биосовместимости и содержанию аминокислот животным свиного или бычьего происхождения. Также из морских организмов в изобилии выделяется коллаген I типа. Регенеративная медицина фокусируется в основном на тканевой инженерии, для замены или восстановления поврежденных тканей. Тканевая инженерия также использует биоматериалы, клетки и биохимические факторы. Наиболее подходящим биоматериалом для тканевой инженерии является коллаген, который обеспечивает как миграцию клеток, так и взаимодействие внеклеточного матрикса с клетками, что приводит к регенерации тканей (26).

В косметической промышленности морской коллаген успешно применяется для лечения ран, ожогов и язв, а также для противомикробной защиты, предотвращая потерю влаги и тепла из поврежденной ткани (26).

Таблица I. Коллагеновые пероральные добавки в клинических испытаниях.

Продукт	Тип продукта	Терапевтический эффект	Авторы/Реф.
VERISOL® (GELITA AG)	Биоактивные коллагеновые пептиды (BCP)-коллагеновые пептиды из свиной кожи I типа	Снижение степени целлюлита и снижение волнистости кожи	Schunck *et al* (10)
VERISOL® (GELITA AG)	Биоактивный коллаген I типа	Увеличение роста ногтей	Hexsel *et al* (11)
Nutraceuticals	Морские коллагеновые пептиды (MCPs) - кожа рыб MCPs в сочетании с растительными анти-оксидантами Skin - таргетинга кожи (AO) (коэнзим Q10 + экстракт виноградной кожицы + лютеолин + селен)	Улучшите упругость кожи, выработки кожного сала, ультрозвуковые маркеры	De Luca *et al* (12)
Oral supplement	Содержание (в таблетке): морской белок (105 мг), витамин C (27 мг), экстракт виноградных косточек (13,75 мг), цинк (2 мг) и томатный экстракт (14,38 мг)	Замедлело старение кожи у мужчин	Costa *et al* (13)
Marine collagen	Рыбные гидролизаты коллагена (FCH)	Омолаживающий эффект	Je *et al* (14)
BioCell Collagen® (BCC; BioCell Technology, LLC Newport Beach, CA, USA)	Куриный грудинный суставной хрящ (гидролизованный коллаген II типа и низкомолекулярная гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат)	Уменьшение сухости кожи и морщин	Schwartz and Park (15)

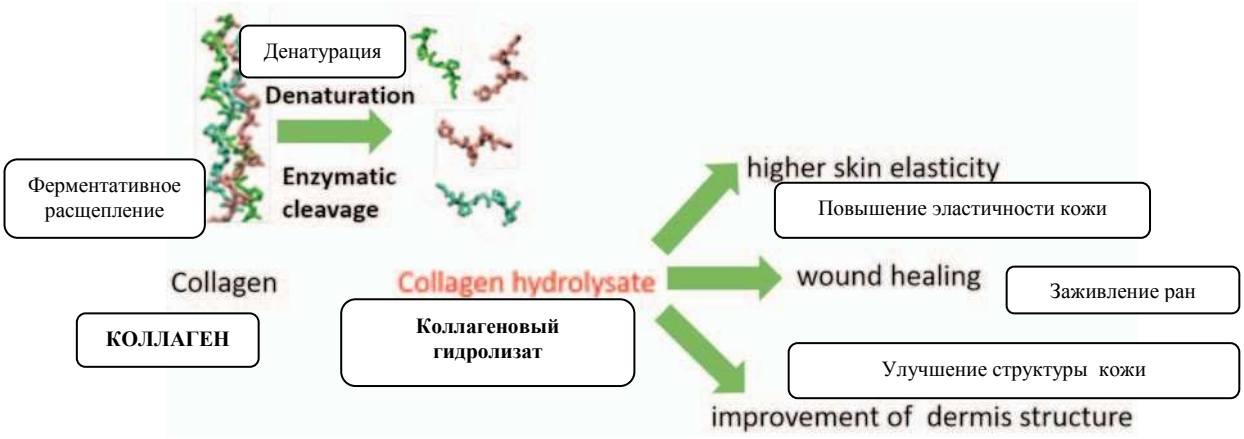

Рисунок 1. Польза гидролизатов коллагена для здоровья кожи.

Поскольку существуют важные источники морского коллагена, и пептиды, полученные из этого коллагена, обладают способностью проходить неповрежденными в кровоток после желудочно-кишечного пищеварения, но также из-за способности этих биопептидов помогать заживлению ран, предпочтительно использовать этот тип коллагена в промышленности. Единственным ограничением является вероятность загрязнения тяжелыми металлами (27-29).

4. Клинические доказательства благотворной роли продуктов на основе коллагена для ухода за кожей

Гидролизованный коллаген уже давно используется в пищевых добавках и фармацевтической промышленности, поскольку многие клинические исследования показали его преимущества, такие как биодоступность, быстрое всасывание в пищеварительном тракте, прохождение в кровоток в виде небольших пептидов и накопление в коже через 96 ч после приема внутрь.

После приема внутрь гидролизованного коллагена в кровотоке обнаруживались пролин и гидроксипролин. Обладая низкой молекулярной массой и быстрым всасыванием, коллагеновые пептиды распределяются в различных тканях, таких как кожа, где эти пептиды продемонстрировали свою эффективность и пользу (рис. 1).

Многочисленные исследования in vitro были сосредоточены на антиоксидантной активности коллагеновых пептидов, демонстрируя, что пептиды крови от приема гидролизата коллагена обладают хемотаксическими свойствами для фибробластов кожи, приводя к миграции и пролиферации мышиных фибробластов (30,31). Фибробласты, активированные гидролизатом коллагена, вызывают выработку коллагена, гиалуроновой кислоты и эластина. После приема внутрь коллагеновые пептиды могут оставаться в дерме до 14 дней,

обеспечивая защиту кожи от солнечного света и улучшая удержание влаги, а также помогая восстанавливать эндогенные эластиновые и коллагеновые волокна. После перорального введения бычьего гидролизованного коллагена наблюдалось улучшение старения кожи наряду с увеличением количества кожного коллагена и изменением соотношения коллагена от I типа К II типу (32). В настоящее время существует множество коммерческих продуктов в области пищевых добавок или косметических средств на основе коллагена и вышеуказанных клинических исследований.

Пищевая Добавка Pure Gold Collagen® (Minerva Research Labs Ltd.) представляет собой гидролизованный коллагеновый продукт типа I, извлеченный из рыбы, содержащий низкомолекулярную гиалуроновую кислоту, к которой добавляется несколько витаминов и минералов. Боруманд и Сибилла показали в своем исследовании, что если человек потребляет 50 мл чистого Золотого коллагена ежедневно в течение 60 дней, то сухость кожи уменьшается, морщины и носогубная глубина уменьшаются, а через 12 недель кожа становится более упругой и увеличивает плотность коллагена (33).

Еще одним коммерческим продуктом является пищевая добавка BioCell Collagen®, состоящая из гидролизованного коллагена II типа, низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и сульфата хондроитина. В исследовании, проведенном компанией Schwartz and Park (15) в 2012 году на 26 здоровых женщинах, которым ежедневно давали по 1 г BioCell Collagen®, было продемонстрировано благотворное действие этого продукта после 12-недельного периода приема, а именно значительное уменьшение сухости кожи и морщин. Лабораторные исследования также показали увеличение содержания гемоглобина и коллагена в дерме после введения BioCell Collagen® в течение 6 недель. BioCell Collagen® (BCC; BioCell Technology, LLC) - это гидролизованный коллаген, экстрагированный из куриного мяса, и каждая капсула содержит 300 мг гидролизованного коллагена, 100 мг деполимеризованного хондроитинсульфата и 50 мг кислой гиалуроновой кислоты. Испытуемые получали по две капсулы в день в течение 12 недель, контролируя внешний вид кожи лица, мимические морщины, тон, текстуру и гиперпигментацию кожи. При окончательной оценке было установлено, что морщины значительно уменьшились, а сухость кожи уменьшилась. Кроме видимых изменений кожи, отмечались также физиологические изменения в метаболизме молекул в кожном и эпидермальном слоях.

Введение гидролизованного коллагена животного происхождения (курица, свинья) подопытным людям через 12 ч голодания показало увеличение количества гидроксипролина в крови с максимумом через 2 ч после переваривания, затем снижение через 4 ч после переваривания (15).

Продукт VERISOL® (GELITA AG), представляющий собой свиной гидролизованный коллаген I типа, был протестирован на 69 здоровых женщинах. Женщины получали 2,5‑5 г гидролизованного коллагена ежедневно. Через 4 недели после введения препарата в группе пожилых женщин наблюдалось значительное повышение эластичности кожи, которое сохранялось и после прекращения лечения. Гидролизованный коллаген оказывал благоприятное влияние на эластичность кожи в конце периода лечения независимо от введенной дозы (2,5 или 5 г) (18).

Исследования также проводились на питательных продуктах на основе коллагеновых пептидов и антиоксидантов, демонстрирующих повышение эластичности кожи после 90 дней употребления. Биоактивные пептиды в дерме обладают двойным действием: с одной стороны, свободные аминокислоты способствуют образованию коллагеновых волокон, а с другой - эти пептиды связываются с рецепторами на мембране фибробластов, стимулируя их пролиферацию и неявно производство гиалуроновой кислоты, коллагена и эластина (23).

Многие научные исследования доказывают, что добавление витаминов группы С или Е может улучшить внешний вид кожи, поскольку питательные вещества могут обладать специфическими свойствами, которые притягивают молекулы воды, улучшая увлажнение кожи, очищая ее от свободных радикалов или уменьшая воспаление. Витамин С также является важным кофактором в биосинтезе коллагена. В другом исследовании был протестирован гидролизованный коллагеновый продукт в группе из 18 женщин в менопаузе. Тестируемый продукт также содержал витамин С и гиалуроновую кислоту. После перорального приема в течение 9 недель этого продукта наблюдалось улучшение внешнего вида кожи и значительное уменьшение глубины морщин у испытуемых. В то же время наблюдалась степень увлажнения, потеря воды и эластичности кожи. Кроме того, было показано, что ежедневное пероральное введение 1г этого типа гидролизованного коллагена в течение 12 недель приводило к значительному уменьшению морщин и степени сухости кожи, улучшению эластичности кожи (33).

Campos et al (34) провели исследование продукта, состоящего из комбинации аминокислот (гидролизованных коллагеновых пептидов: глицина, пролина и гидроксипролина), дополненных водорастворимыми витаминами (А и С) и липосо-растворимыми витаминами (Е) и цинком. Они проверили эффективность лечения с помощью биофизических методов и визуализации кожи. В исследование были включены 60 здоровых женщин, каждая из которых ежедневно в течение трех месяцев получала по 10 г исследуемого препарата в виде водорастворимого перорального порошка. В конце исследования наблюдалось заметное уменьшение морщин и крупных пор, хорошая эластичность кожи и лучшая структура дермы. Вывод исследования состоял в том, что гидролизованный коллагеновый продукт, дополненный витаминами и цинком, гораздо эффективнее улучшает условия старения кожи. Сделан вывод, что при сочетании трех типов аминокислот (глицина, пролина и гидроксипролина) с витаминами и цинком, обладающими антиоксидантным действием, обеспечивается защита от активных форм кислорода. Эти активные формы кислорода ответственны за окислительный стресс, который тесно связан как с воспалительным процессом, так и с процессом синтеза коллагена (35,36). До сих пор было продемонстрировано благотворное воздействие гидролизованного коллагена на целый ряд кожных заболеваний. Благотворное влияние гидролизованного коллагена было широко проанализировано для ряда кожных заболеваний (37), но необходимы дальнейшие исследования, чтобы рассмотреть их применение для других дерматологических заболеваний (например, использование местного средства в случае гиперпигментированных, бархатистых, гиперкератотических бляшек, обнаруженных на коже пациентов с aacanthosis nigricans) (38).

5. Выводы

Известно, что процесс старения кожи тесно связан с молекулярным метаболизмом и модификациями внеклеточного матрикса в дерме, приводящими к изменению структуры и функциональности коллагеновых волокон, эластина и гиалуроновой кислоты. Клинические проявления этого процесса включают повышенную дряблость, ломкость, сухость кожи и появление морщин. Было доказано, что ежедневное потребление гидролизованного коллагена в различных дозах, из разных источников может принести много пользы для человеческого организма от облегчения боли в суставах до улучшения здоровья кожи. Гидролизованный коллаген может быть выделен из различных источников, включая бычью, свиную кожу, морские организмы, куриную кожу и рыбий хрящ. Он может быть связан с витаминами и другими типами
питательных веществ. Из-за вспышки КГЭ у крупного рогатого скота для косметической промышленности коллаген морского происхождения считается весьма привлекательным источником. Прием добавок, содержащих гидролизованный коллаген, связан со многими полезными эффектами организма хозяина, включая замедление старения кожи.

Благодарности

Мы хотели бы поблагодарить доктора Ану-Марию Энсиу за ее помощь в доработке рукописи.

Финансирование

Это исследование было поддержано грантом COP A 1.2.3., ID: P_40_197/2016 (Ctr. 52/2016/совместный проект 259) и Министерство исследований и инноваций Румынии, в рамках программы 1 - Совершенствование национальной системы исследований и разработок, подпрограмма 1.2 - Совершенствование Институтов - проекты финансирования передового опыта в RDI, Контракт № 7PFE/16.10.2018.

Доступность данных и материалов

Наборы данных, использованные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, доступны у соответствующего автора по обоснованному запросу.

Авторский вклад

MAL, GGP, MCC, RA, CT: в равной степени способствовали сбору данных, составлению рукописей, критическому пересмотру манускрипта для важного интеллектуального содержания. Все авторы прочитали и одобрили окончательную рукопись.

Этическое одобрение и согласие на участие

Неприменимо .

Добровольное согласие на публикацию

Неприменимо.

Конкурирующие интересы

Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов.

Литературные ссылки:

1. Madison KC: Barrier function of the skin: 'la raison d'être' of the epidermis. J Invest Dermatol 121: 231-241, 2003.
2. Proksch E, Brandner JM and Jensen JM: The skin: An indispensable barrier. Exp Dermatol 17: 1063-1072, 2008.
3. Jensen JM and Proksch E: The skin's barrier. G Ital Dermatol Venereol 144: 689-700, 2009.
4. Pérez‐Sánchez A, Barrajón‐Catalán E, Herranz-López M and Micol V: Nutraceuticals for skin care: A comprehensive review of human clinical studies. Nutrients 10: 403, 2018.
5. Donno D, Mellano MG, Cerutti AK and Beccaro GL: Biomolecules and natural medicine preparations: Analysis of new sources of bioactive compounds from *Ribes* and *Rubus* spp. Buds. Pharmaceuticals (Basel) 9: 7, 2016.
6. Ilie MA, Caruntu C, Tampa M, Georgescu SR, Matei C, Negrei C, Ion RM, Constantin C, Neagu M and Boda D: Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions. Exp Ther Med 18: 916-925, 2019.
7. Porfírio E and Fanaro GB: Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: A systematic review. Rev Bras Geriatr Gerontol 19: 153-164, 2016.
8. Tzanakakis GN, Neagu M, Tsatsakis AM and Nikitovic D: Proteoglycans and immunobiology of cancer - therapeutic impli‐ cations. Front Immunol 10: 875, 2019.
9. Hincu M, Surdu O, Leon A and Mateescu G: Cellular and molecular alterations in skin submitted to ultraviolet radiations. Rom Biotechnol Lett Suppl 15: 62-69, 2010.
10. Schunck M, Zague V, Oesser S and Proksch E: Dietary supplementation with specific collagen peptides has a body mass index‐dependent beneficial effect on cellulite morphology. J Med Food 18: 1340-1348, 2015.
11. Hexsel D, Zague V, Schunck M, Siega C, Camozzato FO and Oesser S: Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. J Cosmet Dermatol 16: 520-526, 2017.
12. De Luca C1, Mikhal'chik EV, Suprun MV, Papacharalambous M, Truhanov A and Korkina LG: Skin antiageing 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: 4389410, 2016.
13. Costa A, Pegas Pereira ES, Assumpção EC, Calixto Dos Santos FB, Ota FS, de Oliveira Pereira M, Fidelis MC, Fávaro R, Barros Langen SS, Favaro de Arruda LH, *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 8: 319-328, 2015.
14. Je HJ, Han YK, Lee HG and Bae IY: Anti‐aging potential of fish collagen hydrolysates subjected to simulated gastrointestinal digestion and Caco‐2 cell permeation. J Appl Biol Chem 62: 101-107, 2019.
15. Schwartz SR and Park J: Ingestion of BioCell Collagen(®), a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. Clin Interv Aging 7: 267-273, 2012.
16. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M and Szeimies RM: Skin ageing. J Eur Acad Dermatol Venereol 25: 873-884, 2011.
17. Cole MA, Quan T, Voorhees JJ and Fisher GJ: Extracellular matrix regulation of fibroblast function: Redefining our perspective on skin aging. J Cell Commun Signal 12: 35-43, 2018.
18. Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V and Oesser S: Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: A double-blind, placebo-controlled study. Skin Pharmacol Physiol 27: 47-55, 2014.
19. Caravia L, Dudau M, Gherghiceanu M, Tanase C and Enciu AM: Could caveolae be acting as warnings of mitochondrial ageing? Mech Ageing Dev 146-148: 81-87, 2015.
20. Ilie MA, Caruntu C, Lixandru D, Tampa M, Georgescu SR, Constantin MM, Constantin C, Neagu M, Zurac SA and Boda D: In vivo confocal laser scanning microscopy imaging of skin inflammation: Clinical applications and research directions. Exp Ther Med 17: 1004-1011, 2019.
21. Tanase C, Popescu ID, Enciu AM, Gheorghisan‐Galateanu AA, Codrici E, Mihai S, Albulescu L, Necula L and Albulescu R: Angiogenesis in cutaneous T-cell lymphoma - proteomic approaches. Oncol Lett 17: 4060-4067, 2019.
22. Uitto J: Understanding premature skin aging. N Engl J Med 337: 1463-1465, 1997.
23. Genovese L, Corbo A and 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 30: 146-158, 2017.
24. Tanase CP, Albulescu R and Neagu M: Application of 3D hydrogel microarrays in molecular diagnostics: Advantages and limitations. Expert Rev Mol Diagn 11: 461-464, 2011.
25. Chirita M, Oniscu C, Vlad DM and Veisa G: Contributions at the biomaterials base development. The collagen hydrolyse from sheep skin, for biomedical applications. Rom Biotechnol Lett 6: 511-520, 2001.
26. Silva TH, Moreira‐Silva J, Marques AL, Domingues A, Bayon Y and Reis RL: Marine origin collagens and its potential applications. Mar Drugs 12: 5881-5901, 2014.
27. Vollmer DL, West VA and Lephart ED: Enhancing skin health: By oral administration of natural compounds and minerals with implications to the dermal microbiome. Int J Mol Sci 19: 3059, 2018.

28. Felician FF, Xia C, Qi W and Xu H: Collagen from marine biological sources and medical applications. Chem Biodivers 15: e1700557, 2018.
29. Meghea A, Murariu A, Tanase C and Codorean E: Heavy metals contamination of commercial fish foodstuff - potential health risks on human consumers. EEMJ 8: 233-236, 2009.
30. Shigemura Y, Iwai K, Morimatsu F, Iwamoto T, Mori T, Oda C, Taira T, Park EY, Nakamura Y and Sato K: 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 57: 444-449, 2009.
31. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, Akiyama M, Fujimoto N, Kobayashi T and Tajima S: Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. J Dermatol 37: 330-338, 2010.
32. Song H, Zhang S, Zhang L and Li B: Effect of orally administered collagen peptides from bovine bone on skin aging in chronologically aged mice. Nutrients 9: 1209, 2017.
33. Borumand M and Sibilla S: Effects of a nutritional supplement containing collagen peptides on skin elasticity, hydration and wrinkles. J Medical Nutrition Nutraceuticals 4: 47-53, 2015.
34. Campos PMBG, Melo MO, Calixto LS and Fossa MM: An oral supplementation based on hydrolyzed collagen and vitamins improves skin elasticity and dermis echogenicity: A clinical placebo-controlled study. Clin Pharmacol Biopharm 4: 1000142, 2015.
35. Siwik DA, Pagano PJ and Colucci WS: Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. Am J Physiol Cell Physiol 280: C53-C60, 2001.
36. Filip□Ciubotaru F, Manciuc C, Stoleriu G and Foia L: NADPH oxidase: Structure and activation mecanisms (review). Note I. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 120: 29-33, 2016.
37. Das L, Bhaumik E, Raychaudhuri U and Chakraborty R: Role of nutraceuticals in human health. J Food Sci Technol 49: 173-183, 2012.
38. Popa ML, Popa AC, Tanase C and Gheorghisan-Galateanu AA: *Acanthosis nigricans*: To be or not to be afraid. Oncol Lett 17: 4133-4138, 2019.

Эта работа лицензирована по международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).