DOI: 10.26717/BJSTR.2017.01.000217
Bo Li. Biomed J Sci & Tech Res

BIOMEDICAL Journal of Scientific & Technical Research

ISSN: 2574-1241

Научная статья Открытый доступ

# Благотворное влияние гидролизата коллагена: обзор последних разработок

**Hongdong Song[1] and Bo Li[1,2*]**

[1] *Пекинский передовой инновационный Центр по пищевому питанию и здоровью человека, Китайский Сельскохозяйственный Университет, Китай*
[2] *Пекинский Инженерно-Исследовательский Центр ВУЗа животноводства, Китай*

**Получено:** 15 июля 2017г.; **Опубликованно:** 24 июля 2017г.

*Соавторы: Bo Li, Пекинский Инженерно-Исследовательский Центр ВУЗа животноводства, Пекинский передовой инновационный Центр по пищевому питанию и здоровью человека, 17, Qinghua East Road, Haidian District, Beijing 100083, China, Tel + 86 10 6273 7669 Email: libo@cau.edu.cn

**Резюме**

Гидролизат коллагена (CH) в последние десятилетия привлекает все большее внимание. В настоящем обзоре, в основном, обобщаются последние события (2010-2017 годы), касающиеся благотворного влияния CH в экспериментах на животных и клинических испытаниях. Эти благотворные влияния включают антиоксидантный, антивозрастной, антиостеопоретический и противоартритный, противовоспалительный, противоопухолевый, ранозаживляющий, антигипертензивные и антисклеротический, гиполипедемический и гипогликемический эффекты. Мы также делаем замечания по текущим исследованиям и даем предложения по будущим исследованиям в этом обзоре. Учитывая широкую доступность CH в области фармацевтики и пищевых продуктов, изучение потенциальных полезных эффектов CH, даём рекомендации по разработке медицинских добавок на основе CH для профилактики и/или лечения заболеваний.

**Ключевые слова:** Коллагеновый Гидролизат; Положительный Эффект; Эксперименты на Животных; Клинические Испытания

## Вступление

Коллаген является основным структурным белком различных соединительных тканей, таких как кожа, кости, хрящи и сухожилия, и составляет около одной трети от общего количества белков у млекопитающих. Коллаген, извлеченный из богатых коллагеном материалов термически, известен как желатин. К распространенным материалам, используемым для извлечения желатина, относятся свиная кожа (46%), бычья шкура (29,4%), кости (23,1%) и другие источники (1,5%) [1]. Тем не менее, рыбий желатин получил большое внимание в последние годы из-за религий, культур и проблем со здоровьем. Дальнейший ферментативный гидролиз желатина приводит к образованию гидролизата коллагена (CH). CH уже давно используется в фармацевтике и пищевой промышленности во многих странах и регионах, таких как США, Европа, Китай и Япония. Общепризнанный как Безопасный (GRAS), безопасность CH была подтверждена Центром управления по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) по безопасности пищевых продуктов и питанию. Биодоступность и абсорбция CH также широко изучались. Было сообщено, что CH легче усваивается и обладает более высокой биодоступностью, чем желатин [2,3]. Помимо свободных аминокислот, небольшие пептиды, особенно дипептид и трипептид, также всасываются в организм пептидным транспортером 1 (PepT1) [4]. На сегодняшний день в крови после приема желатина и CH выявлено более 30 пептидов (в основном дипептидов и трипептидов), а Pro-Hyp является наиболее распространенным пептидом коллагенового происхождения [5-7]. Эти пептиды могут оказывать различное благотворное воздействие на здоровье организма как сообщалось в предыдущих исследованиях [8-9]. В этой статье мы в основном сосредоточимся на последних результатах (2010-2017 годы), касающихся благотворного влияния CH в экспериментах на животных и клинических испытаниях (Рис.1). Будут также кратко рассмотрены возможные закономерности, лежащие в основе CH.

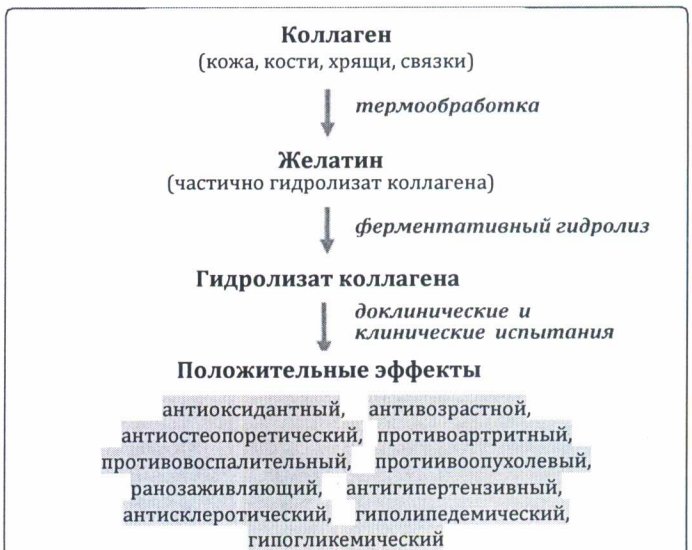


**Рисунок 1:** Благотворное влияние CH в экспериментах на животных и клинических испытаниях.

## Благотворное влияние

### Повышение Антиоксидантной Способности

CH обладает хорошей антиоксидантной активностью, что было продемонстрировано в исследованиях in vitro [10,11]. Прием CH также повышает активность антиоксидантных ферментов в организме, в том числе SOD, GSH-Px and CAT [3,12]. Нуклеиновый фактор E2-связанный Фактор 2 (Nrf2) - антиоксидантный ответный элемент (ARE) цепи играет центральную роль в регуляции антиоксидантных ферментов. Поэтому мы предполагаем, что CH оказывает на него антиоксидантное действие прямым и/или косвенным образом. Необходимы дополнительные исследования для того чтобы определить влияние CH на регулируемый белком Nrf2-ARE ответ.

### Антивозрастной эффект

Антивозрастной эффект CH широко исследовался на нескольких моделях животных, включая модель фотостарения, модель хронологического старения и ацетон-индуцированную модель сухой кожи [3,12-15]. Общие полезные эффекты, включая увеличение увлажнения кожи, уменьшение образования глубоких морщин и повышение эластичности кожи, также наблюдаются в клинических испытаниях после приема 10 г CH один раз в день в течение более чем 6 недель [16]. Следует отметить, что антивозрастной эффект CH более очевиден у женщин в возрасте старше 30 лет. Механизмы, лежащие в основе положительного влияния, могут быть вовлечены в двойное воздействие CH на синтез и деградацию коллагена кожи, как сообщалось в предыдущем исследовании [13].

### Профилактика и лечение остеопороза и остеоартрита

Антиостеопоретический и противоартритные эффекты были рассмотрены Daneault и соавт. [17]и Porfírio и др. [18]. Суточные дозы, эквивалентные 12 г CH, значительно способствуют уменьшению симптомов остеоартроза и остеопороза [18]. Комбинированный CH с другими питательными ингредиентами получил большой интерес. Было сообщено, что комбинированное пероральное введение CH с кальцием и витамином D оказывает лучшее влияние на здоровье костей, чем однократное введение CH или кальция и витамина D [19-21]. Дальнейшие исследования необходимы для определения оптимальной формы и оптимальной дозы CH.

### Ускорение заживления ран

Сообщается, что пероральное введение морского CH усиливает заживление кожных ран и ангиогенез у крыс [22-23]. В дополнение к повышенной экспрессии VEGF и FGF-2, влияние CH на фибробласты может быть одним из механизмов, лежащих в основе усиленного заживления ран, поскольку предыдущие исследования показали, что Pro-Hyp, производный от дипептида коллагена, оказывает хемотаксическое действие на фибробласты и стимулирует пролиферацию фибробластов [8].

### Противовоспалительное действие

Глицин является одной из основных структурных единиц коллагена, на долю которой приходится одна треть аминокислоты. CH обладает способностью уменьшать воспалительные реакции [24,25]. Этот эффект может быть обусловлен ингибированием продукции провоспалительных цитокинов через глицин-стробированные хлоридные каналы (GlyR).

### Противоопухолевый эффект

Liang и соавт сообщают, что прием CH ингибирует спонтанную опухолевую заболеваемость и увеличивает продолжительность жизни крыс линии Спрэг-Доули (SD) rats [26]. Наше предыдущее исследование показало, что прием CH ингибирует высвобождение тромбоцитов и снижает регуляцию проангиогенных факторов в крови [27]. Рассмотрение ангиогенеза имеет ключевое значение в процессе опухолевой прогрессии. Наши результаты позволяют предположить возможный механизм, лежащий в основе противоопухолевого эффекта CH.

### Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний

Антигипертензивный эффект CH был отмечен в экспериментах на животных и клинических испытаниях [28,29]. Пероральное введение производного коллагена Gly-Leu-Pro значительно снижает систолическое артериальное давление за счет ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [28]. Тан и др. [30] обнаружили, что пероральное введение трипептида коллагена оказывает ингибирующее действие на развитие атеросклероза у кроликов с гиперхолестеринемической эмиссией [30]. Тромбоциты участвуют в патофизиологии атеросклероза и тромбоза. CH обладает ингибирующей активностью в отношении высвобождения тромбоцитов и агрегации тромбоцитов, что может оправдать потенциальное применение CH в качестве медицинской добавки для профилактики и/или лечения атеросклероза и связанных с тромбозом сердечно-сосудистых заболеваний [27].

### Другие эффекты

Прием CH оказывает влияние на всасывание и метаболизм липидов и глюкозы. CH значительно снижает увеличение массы тела, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, а также регулирует уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови [31]. Кроме того, CH может изменять экспрессию генов, связанных с липидным метаболизмом, и развернутый белковый ответ в печени мыши [32]. Сообщалось также о гипогликемических эффектах CH [33,34]. Было сообщено, что CH может улучшить толерантность к глюкозе путем ингибирования кишечного поглощения глюкозы и усиления секреции инсулина [34], что предполагает антидиабетическое свойство CH.

## Заключение и перспектива

Все больше данных свидетельствует о том, что CH оказывает различное благотворное воздействие на здоровье организма. Эти эффекты делают CH новой и перспективной медицинской добавкой для профилактики заболеваний и/или лечения в фармацевтике и пищевых продуктах. Однако, следует отметить ряд вопросов, которые требуют дальнейшего изучения. Во-первых, многие исследования in vitro фокусируются только на биологической активности CH, пренебрегая его переносимостью в желудочно-кишечном тракте. Некоторые пептиды коллагена, выделенные в исследованиях in vitro, могут гидролизоваться желудочно-кишечными ферментами и не проявлять биологической активности в организме, как ожидалось в исследованиях in vitro. In vitro смоделированное пищеварение GI и моно-слои Caco-2 широко используются и позволяют прогнозировать переваривание и всасывание пероральных соединений у человека. Во-вторых, хотя было сообщено о многих полезных эффектах CH, не ясно что такое пептидная последовательность, ответственная за определенный полезный эффект? Исследование структурно-активных соединений будет служить руководством для применения CH. В-третьих, биологическая активность белковых гидролизатов сильно зависит от их молекулярной структуры и массы, на которые в значительной степени влияют условия их переработки. Поэтому условия обработки необходимо оптимизировать для получения CH с определенным благотворным эффектом.

## Благодарности

Это исследование было поддержано грантами китайской системы сельскохозяйственных исследований (CARS-46) и Национальным фондом естественных наук Китая (NSFC, № 31271846)..

## Литературные ссылки


1. Ali ME, Sultana S, Hamid SBA, Hossain MM, YehyaWA, et al. (2016) Gelatin Controversies in Food, Pharmaceuticals and Personal Care Products: Authentication Methods, Current Status and Future Challenges. Crit Rev Food SciNutr 29: 1-7.
2. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J (1999) Oral administration of 14C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). J Nutr 129(10): 1891-1895.
3. Song H, Meng M, Cheng X, Li B, Wang C (2017) The effect of collagen hydrolysates from silver carp (Hypophthalmichthys molitrix) skin on UV-induced photo aging in mice: molecular weight affects skin repair. Food Funct 8(4): 1538-1546.
4. Brandsch M (2013) Drug transport via the intestinal peptide transporter PepT1. Curr Opin Pharmacol 13(6): 881-887.
5. Wang L, Wang Q, Liang Q, He Y, Wang Z, et al. (2015) Determination of bioavailability and identification of collagen peptide in blood after oral ingestion of gelatin. J Sci Food Agric 95(13): 2712-2717.
6. Taga Y, Kusubata M, Ogawa-Goto K, Hattori S (2016) Efficient absorption of X-hydroxyproline (Hyp)-Gly after oral administration of a novel gelatin hydrolysate prepared using ginger protease. J Agric Food Chem 64(14): 2962-2970.
7. Yazaki M, ItoY, Yamada M, Goulas S, Teramoto S, et al. (2017) Oral Ingestion of Collagen Hydrolysate Leads to the Transportation of Highly Concentrated Gly-Pro-Hyp and Its Hydrolyzed Form of Pro-Hyp into the Bloodstream and Skin. J Agric Food Chem 65: 2315-2322.
8. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, Akiyama M, Fujimoto N, et al. (2010) Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. J Dermatol 37(4): 330-338.
9. Hatanaka T, Kawakami K, Uraji M (2014) Inhibitory effect ofcollagen-derived tripeptides on dipeptidylpeptidase-IV activity. JEnzyme InhibMedChem 29(6): 823-828.
10. Alemán A, Giménez B, Pérez-Santin E, Gómez-Guillén MC, Montero P (2011) Contribution of Leu and Hyp residues to antioxidant and ACE-inhibitory activities of peptide sequences isolated from squid gelatin hydrolysate. Food Chem 125: 334-341.
11. Nakchum L, Kim SM (2016) Preparation of squid skin collagen hydrolysate as an antihyaluronidase, antityrosinase, and antioxidant agent. Prep BiochemBiotechnol 46(2): 123-130.
12. Wang Z, Wang Q, Wang L, Xu W, He Y, et al. (2017) Improvement of skin condition by oral administration of collagen hydrolysates in chronologically aged mice. J Sci Food Agric 97(3): 2721-2726.
13. Liang J, Pei X, Zhang Z, Wang N, Wang J, et al. (2010) 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 75(8):230-238.
14. Fan J, Zhuang Y, Li B (2013) Effects of collagen and collagen hydrolysate from jellyfish umbrella on histological and immunity changes of mice photoaging. Nutrients 5: 223-233.
15. Okawa T, Yamaguchi Y, Takada S, Sakai Y, Numata N, et al. (2012) Oral administration of collagen tripeptide improves drynessand pruritus in the acetone-induced dry skin model. J DermatolSci 66(2): 136-143.
16. Sibilla S, Godfrey M, Brewer S, Budh-Raja A,Genovese L (2015) An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: Scientific background and clinical studies. Open Nutraceuticals J 8: 29-42.
17. Daneault A, Prawitt J, Fabien Soulé V, Coxam V, Wittrant Y (2017) Biological effect of hydrolyzed collagen on bone metabolism. Crit Rev Food Sci Nutr 57(9): 1922-1937.
18. Porfírio E, Fanaro GB (2016) Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. RevistaBrasileira de Geriatria e Gerontologia 19: 153-164.
19. Liu J, Wang Y, Song S, Wang X, QinY, et al. (2015) Combined oral administration of bovine collagen peptides with calcium citrate inhibits bone loss in ovariectomized rats. PloS one 10(10): e0135019.
20. Elam ML, Johnson SA, Hooshmand S, Feresin RG, Payton ME, et al. (2015) A calcium-collagen chelate dietary supplement attenuates bone loss in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. J Med Food 18(3): 324-331.
21. Hooshmand S, Elam ML, Browne J, Campbell SC, Payton ME (2013) Evidence for bone reversal properties of a calcium-collagen chelate, a novel dietary supplement. J Food NutrDisor 2: 1.
22. Zhang Z, Wang J, Ding Y, Dai X, Li Y (2011) Oral administration of marine collagen peptides from Chum Salmon skin enhances cutaneous wound healing and angiogenesis in rats. J Sci Food Agric 91(12):2173-2179.
23. Wang J, Xu M, Liang R, Zhao M, Zhang Z, et al. (2015) Oral administration of marine collagen peptides prepared from chum salmon (Oncorhynchus keta) improves wound healing following cesarean section in rats. Food Nutr Res 59: 26411.
24. Hartog A, Cozijnsen M, de Vrij G, Garssen J (2013) Collagen hydrolysate inhibits zymosan-induced inflammation. ExpBiol Med 238(7): 798-802.
25. Zhang Y, Kouguchi T, Shimizu K, Sato M, Takahata Y, et al. (2010) Chicken collagen hydrolysate reduces proinflammatory cytokine production in C57BL/6.KOR-ApoEshl mice. J NutrSciVitaminol 56(3): 208-210.
26. Liang J, Pei XR, Wang N, Zhang ZF, Wang JB, et al. (2010) Marine collagen peptides prepared from chum salmon (Oncorhynchus keta) skin extend the life span and inhibit spontaneous tumor incidence in sprague-dawley rats. J Med Food 13(4): 757-770.
27. Song H, Zhang L, Luo Y, Zhang S, Li B (2017) Effects of Collagen Peptides Intake on Skin Aging and Platelet Release in Chronologically Aged Mice Revealed by Cytokine Array Analysis.
28. Lee JK, Jeon JK, Byun HG (2014) Antihypertensive effect of novel angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide from chum salmon (Oncorhynchus keta) skin in spontaneously hypertensive rats. J Funct Foods 27: 381-389.
29. Kouguchi T, Ohmori T, Shimizu M, Takahata Y, Maeyama Y, et al. (2013) Effects of a chicken collagen hydrolysate on the circulation system in subjects with mild hypertension or high-normal blood pressure. BiosciBiotechnolBiochem 77 (4): 691-696.
30. Tang L, Sakai Y, Ueda Y, Katsuda S (2015) Effects of oral administration of tripeptides derived from type I collagen (collagen tripeptide) on atherosclerosis development in hypercholesterolemic rabbits. J BiosciBioeng 119(5): 558-563.
31. Lee EJ, Hur J, Ham SA, Jo Y, Lee S, et al. (2017) Fish collagen peptide inhibits the adipogenic differentiation of preadipocytes and ameliorates obesity in high fat diet-fed mice. Int J BiolMacromol 104: 281-286.
32. Tometsuka C, Koyama YI, Ishijima T, Toyoda T, Teranishi M, et al. (2017) Collagen peptide ingestion alters lipid metabolism-related gene expression and the unfolded protein response in mouse liver. Br J Nutr 117(1): 1-11.
33. Zhang R, ChenJ, Jiang X, Yin L, Zhang X (2016) Antioxidant and hypoglycaemic effects of tilapia skin collagen peptide in mice. Int J Food Sci 51(10): 2157-2163.
34. Iba Y, Yokoi K, Eitoku I, Goto M, Koizumi S, et al. (2016) Oral Administration of Collagen Hydrolysates Improves Glucose Tolerance in Normal Mice Through GLP-1-Dependent and GLP-1-Independent Mechanisms. J Med Food 19: 836-843.