Appl. Physiol. Nutr. Metab. Загружено с www.nrcresearchpress.com 109.108.121.67 08/14/18
Только для личного использования.

588
NRC Research Press

СТАТЬЯ

Оздоровление дискомфорта в коленном суставе, вызванного физической активностью, после приема в качестве добавки специфичных пептидов коллагена

ДенизЗдзиблик, ШтеффенЁссер, АльбертГоллхофер иДаниельКёниг

Обновлено онлайн 18 апреля 2017 года: Лицензия на данную статью изменена на лицензию CC BY 4.0. В версии статьи в формате PDF и HTML внесены соответствующие изменения.

Аннотация: Цель исследования – оценить применение специфичных пептидов коллагенадля облегчения боли у спортсменов с функциональными проблемами в коленях в ходе занятия спортом. Участвующие в исследовании спортсмены (n = 139) с функциональной болью в колене принимали 5 г биоактивных пептидов коллагена (БПК) или плацебо ежедневно на протяжении 12 недель. Первичным критерием исследования было изменение интенсивности боли при физической нагрузке, которую оценивали участники и лечащие врачи по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В качестве вторичных конечных точекоценивали интенсивность болив состоянии покоя, амплитуду движенияколенного сустава и применение дополнительных терапевтических опций. Результаты показалистатистически значимое улучшениевызванной физической активностьюинтенсивности болив терапевтической группепо сравнению с плацебо. (ΔВАШ$_{БПК}$ = 19,5 ± 2,4; ΔВАШ$_{Плацебо}$ = 13,9 ± 2,1; p = 0,046). Результаты подтвердила оценка врача. (ΔВАШ$_{БПК}$ = 16,7 ± 1,8; ΔВАШ$_{Плацебо}$ = 12,2 ± 1,8; p = 0,021). Больв состоянии покоятакже уменьшилась, однако, значимость по сравнению с плацебоне выявлена (ΔВАШ$_{БПК}$= 10,2 ± 18,4; ΔВАШ$_{Плацебо}$ = 7,4 ± 15,2; p = 0,209). Ввиду высокой подвижности сустава на начало исследования, невозможно было выявить существенных изменений данного параметра. Применение дополнительных терапевтических опцийсущественно сократилось после приемаБПК. Исследование доказало, что прием специфичных пептидов коллагена в качестве добавкив популяции молодых взрослых пациентовс функциональными нарушениями коленапривел кстатистически значимому улучшениювызванной физической активностью боли в суставах.

Ключевые слова: пептиды коллагена, коллагена гидролизат, спортсмены, функциональный дискомфорт в суставе, визуальная аналоговая шкала.

Введение

Пептиды коллагенаполучают ферментативным гидролизом коллагена, в основном состоящего изаминокислотглицин (Гли), пролин (Про) и гидроксипролин (Гип) (Клементе 2000; Дыбка и Валчак 2009; Ёссер и Сайферт 2003; Уолрандс соавторами 2008; Ватанабе-Камиямас соавторами 2010). Аминокислотная последовательность и распределение молекулярной массыпептидовзависит от источника сырья и специфичного процесса производства (Иваис соавторами 2005; Охарас соавторами 2007; Саитос соавторами 2001). Пептиды коллагенаклассифицированы как безопасный пищевой продуктов (Европейская организация безопасности пищевых продуктов 2005) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) 2003). Доказано, что пептиды коллагенапрактически полностью всасываются в тонком кишечнике (Иваис соавторами 2005; Охарас соавторами 2007; Уолрандс соавторами 2008; Ватанабе-Камиямас соавторами 2010). Около 10% фрагментов коллагена захватывается в пептидной форме с размером 1 - 10 кДа. Эти пептиды напрямую попадают из кишечника в кровь (Иваис соавторами 2005; Охарас соавторами 2007; Уолрандс соавторами 2008; Ватанабе-Камиямас соавторами 2010). В соответствии с результатами доклинических исследований существенное количество данных пептидов скапливается в суставных хрящах (Ёссерс соавторами 1999).

Получено 14 июля 2016 года. Принято 10 января 2017 года.
Д. Здзиблик. Кафедра питания, Университет Фрайбурга, Кафедра спорта и спортивной науки, Шварцвальдштрассе 175, 79117 Фрайбург, Германия.
С. Ёссер. CRI, Институт исследования коллагена, Киль, Германия, Шауэнбургерштрассе 116, 24118 Киль.
А. Голлхофер и Д. Кёниг. Университет Фрайбурга, Кафедра спорта и спортивной науки, Шварцвальдштрассе 175, 79117 Фрайбург, Германия.
Автор-корреспондент: ДенизЗдзиблик (email: denise.zdzieblik@sport.uni-freiburg.de).
Авторское право сохраняется за авторами или их учреждениями. Данная работа лицензирована на основании Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0), допускающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение с использованием любых средств при условии указания оригинальных авторов и источника.

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Загружено с www.nrcresearchpress.com 109.108.121.67 08/14/18
Только для личного использования.

На основании недавно проведенных исследований защитное действие на суставы пептидов коллагенанаходится на стадии обсуждения. В рамках исследования, проведенного Ёссером и Сайфертом, благоприятное действие пептидов коллагенана регенерацию гиалинового хрящанаблюдались в культивированных хондроцитах (Ёссер и Сайферт 2003). Эксперименты показали прямую дозозависимую стимуляцию коллагена типа II и протеогликанов добавлением пептидов коллагена. Стимуляция синтеза внеклеточной матрицы (ECM) может быть вызвана специфичными пептидами, содержащими Гип-Про-Гли, с молекулярным размером <10 кДа (Нгс соавторами 2007; Ёссер и Сайферт 2003; Уолрандс соавторами 2008; Ватанабе-Камиямас соавторами 2010). Прочие эксперименты in vitro показали рост активности протеазы после добавления фрагментов коллагена (Фихтерс соавторами 2006; Дженнингсс соавторами 2001). Имеются доказательства того, что эффективностьколлагенового гидролизата зависит от концентрации, экспериментальных условий (Нгс соавторами 2007) и характеристик испытываемогоколлагенового гидролизата (Шэдоус соавторами 2013). Тем не менее, клиническая значимостьвыявленных эффектов требует разъяснения. В рамках плацебо-контролируемого исследования МакАлиндонс соавторами (2011) доказали повышение содержания протеогликана в составе ECM хрящевой тканиу пациентовс легкимостеоартритом после приема 10 гпептидов коллагена. Кроме того, клинические исследования с участием пациентов, страдающих от дегенеративных поражений суставов, показали улучшение болевых симптомов (Белло и Ёссер 2006; Бенито-Руизс соавторами 2009; Бруйерес соавторами 2012; Московиц 2000). Следует предположить, что состояния функционального дискомфорта в суставах характеризуются субклинической краткосрочной деградацией хрящей, вызванной повышением нагрузки на коленный сустав. Спортсменыв возрасте 15-30 лет особенно часто страдают от вызванных нагрузками поражений суставов (Болингс соавторами 2010; Витвроувс соавторами 2014).

В рамках плацебо-контролируемого исследования, проведенного Кларкомс соавторами (2008), эффективность ежедневного приема пептидов коллагенаисследовали на молодых спортсменах, страдающих от ощущения дискомфорта в суставах. Результаты показали ослабление боли в суставах в ходе физической активности, особенно в коленном суставе. Тем не менее, не установлено существенной разницы между 2 испытуемыми группами после корректировки на множественные испытания. Следовательно, необходимо провести дополнительные клинические исследования для разъяснения роли пептидов коллагенав форме добавки в качестве возможной терапевтической опции в данной конкретной целевой группе.

В ходе данного исследования изменение интенсивности вызванной физической активностью боли в колене исследовали на молодых участниках, занимающихся спортом. В рамках рандомизированного контролируемого исследования в качестве добавки назначали специфичные пептиды коллагенаили плацебона протяжении 12 недель.

Методы

План проведения исследования

Исследование представляло собой одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование третьей фазы и проводилось в Университете Фрайбурга. Эффект ежедневной дозы 5 г пептидов коллагена (ФОРТИГЕЛЬ, «ГЕЛИТА АГ», Германия) на боль в суставах и их гибкость исследовали в популяции пациентов, испытывающих дискомфорт в коленном суставе при физической активности. Данное состояние определяется как неструктурное поражение колена, не вызванное травмой или первичными заболеваниями суставов (например, воспаление, остеоартрит), которое развивается вследствие чрезмерной или неправильной нагрузки на колено в ходе физической активности. Всего в исследование включили 160 участников женского и мужского пола в возрасте 18-30 лет, которые занимаются спортом. Объем выборки определяли посредством расчета мощности на основании данных (биоактивныепептиды коллагена (БПК): n = 29, ΔВАШ (визуальная аналоговая шкала) = -1,38 ± 2,12 по сравнению с плацебо: n = 34, ΔВАШ = -0,54 ± 1,65), полученных в рамках предыдущего исследования наспортсменахс функциональными нарушениями в колене (Кларкс соавторами 2008). Для целевой аналитической мощности 80% с уровнем значимости α= 0,05 и расчетным уровнем выхода из исследования 10% в каждую испытуемую группу включили по 80 участников. Участниками были спортсменыили студенты спортивной кафедры Университета Фрайбурга, которые проходили регулярные тренировки не менее 3 часов в неделю. Ощущение дискомфорта в коленном суставене должно быть вызвано какой-либо травмой или дегенеративным, или воспалительным заболеванием суставов. Интервенционный периодсоставил 12 недель. Всего совершалось 3 визита: в начале, через 6 недель и в конце интервенционного периода (t_0, t_6, t_{12}).

Исследование проводилось с разрешения Этического комитета Медицинского факультета УниверситетаФрайбурга. Все участники дали письменное информированное согласие. Для участия в исследовании критерии включения и исключения проверял опытный врач, используя анамнестические данные, клинические обследования и анализы крови. Кроме того, участников просили представить рентгеновские снимки или отчеты о предыдущих медицинских осмотрах.

При отсутствии указаний на структурные нарушения в предыдущем клиническом диагнозе или врачебной оценке в ходе первого визита участников включали в исследование. Потенциальных участников исключали из исследования при наличии по меньшей мере одного из представленных ниже критериев:

- первичное заболевание коленного сустава (остеоартрит, ревматическоеили бактериальное / вирусноевоспаление),
- известнаяповышенная чувствительностьк добавкам,
- внутрисуставные инъекции (кортизол, гиалуроновая кислота и проч.) за последние 6 месяцев,
- прием внутрь таких добавок какглюкозамин или хондроитинза последние 6 месяцев,
- прием внутрьгидролизованного коллагеназа последние 6 месяцев,
- острые болевые симптомы, требующие применения высоких доз обезболивающих средств на протяжении длительного периода (>2 недель) или внутрисуставных инъекций.

Исследователь распределял участников в группы БПК или плацебо с использованием сетевого генератора случайных чисел (Research Randomizer, n.d.). Мальтодекстриниспользовали в качестве плацебо. Оба экспериментальных продукта (с одинаковым вкусом и внешним видом) маскировались с номерной кодировкой. Кодировку вскрывали только после внесения всех данных и защиты массива данных, а затем проводили статистический анализ. Участники исследования должны были сохранять привычный образ жизни, в частности, придерживаться пищевых привычек и обычного уровня физической активности. Кроме того, участников просили не использовать дополнительных вариантов лечения после первого визита.

Прием БПК или плацеборегистрировали в календаре соблюдения терапии.

Критерии эффективности

Первичные конечные точки исследованияопределялись как изменениявнтенсивности болипри физической нагрузкепосле 12 недельприема добавки, согласно оценке участников исследования и лечащих врачей. Для измерений в ходе всех визитов применяли ВАШ. В ходе первого визита балл вызванной физической активностью боли по ВАШ, согласно оценке участника, должен составлять не менее 20 мм по шкале от 0 до 100 мм.

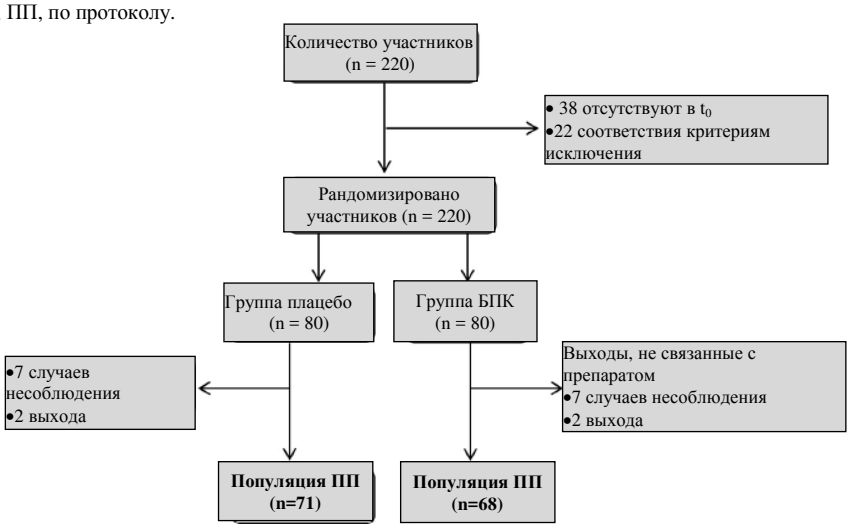
В качестве вторичного критерия регистрировали изменения интенсивности боли в состоянии покоя по оценке участников исследования, изменения подвижности коленного сустава и применением дополнительных методов лечения (классифицируются как лекарственные средства, бандажи, физиотерапия, комплексные терапиии проч.). Подвижность сустава (сгибание и разгибание) оценивали методом амплитуды движения (МАД). Начиная с нулевой позиции (исходная позицияколенного суставав вертикальном положении), регистрировали максимальное разгибание (первая цифра) и максимальное сгибание (третья цифра) (Аумюллерс соавторами 2010). Кроме того, больное колено осматривали в ходе каждого визита для исключения структурного повреждения колена. Проводили следующие испытания:

- Тест МакМюррея (МакМюррей 1942) (совместно с Брагардом) для выявления повреждений мениска,
- Тест Штайнманна (Ф. Штайнманн, 1929) (I и II) для подтверждения нестабильностимедиальной и боковой коллатеральной связки,
- Тест выдвижного ящика (Батлерс соавторами 1980) для передней и задней крестообразной связки.

В качестве параметра безопасности и для исключения любых воспалительных процессов параметры крови анализировали в начале (t_0) и в конце (t_{12}) данного исследования.

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Загружено с www.nrcresearchpress.com 109.108.121.67 08/14/18
Только для личного использования.

Рисунок 1. Блок-схема включения и исключения участниковдо начала и в процессе исследования. БПК, биоактивные пептиды коллагена; t_0, начало эксперимента; ПП, по протоколу.



Статистический анализ

Данные представлены как среднее значение ± СОС. Все статистические анализы проводились с использованием SPSS statistics 20, а уровень значимости был установлен на значении $\alpha = 0,05$ (IBM Corp. Выпуска 2011. IBM SPSS Statistics для Windows, Версия 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Исходные значения всех параметров сравнивали между испытуемыми группами для подтверждения соответствия демографических и анамнестических параметров. Испытания для ординальных исходных значений проводили с использованиемU-критерия Манна — Уитни. Дихотомические базовые значения анализировали критерием x2.

Критерий Уилкоксонадля неинтервальных парных выборок применяли для выявления существенных различий по интенсивности боли или амплитуде движения в ходе исследования между испытуемыми группами на моменты обследования ($t_{0\text{-}6}$, $t_{6\text{-}12}$и $t_{0\text{-}12}$). Различия между группами БПК иплацебоанализировали с использованием U-критерия Манна — Уитнидля неинтервальных неаффилированных парных данных.

Все испытания в рамках описательного анализа проводились на 2-стороннем основании, а уровень значимости оценили как $\alpha = 0,05$ в любой единичный момент времени. Результаты использовались исключительно для построения гипотезы и не носили подтверждающий характер.

Некоторые альтернативные варианты лечения были перечислены в таблице периодичности. Их сравнивали между 2 испытуемыми группами. Критерий МакНемара x2 для дихотомических парных выборок использовали для анализа значимости отмены альтернативных терапий в каждой испытуемой группе. Поскольку протокол испытания не определяет иерархию для 2 первичных конечных точек, анализ проводили методом Холма-Бонферрони. P-значенияперечисляли в порядке ранжирования. Минимальноеp-значениесравнивали с $\alpha/2$ (= 0,025), а второе по меньшинству – с $\alpha/1$ (= 0,05).

Результаты

Всего для данного клинического исследования 220 человек прошли обследование (Рисунок 1). Из данной популяции 160 кандидатов мужского и женского пола соответствовали критериям включения и подлежали рандомизации. Всего 139 участников завершили исследование. Основания для досрочного выхода из исследования представлены на Рисунке 1. Случаи выхода из исследования не были связаны с развитием нежелательных явлений, вызванных приемом добавки пептидов коллагена или плацебо. Нежелательные явления не зарегистрированы, в частности, плановые анализы кровив начале и конце исследования не выявили патологий, указывающих на развитие каких-либо нежелательных явлений в связи с приемом пептидов коллагена или плацебо.

Таблица 1. Исходные характеристикииспытуемой популяции.

	БПК (n = 68)	Плацебо (n = 71)	P
Возраст (л)	24,1±0,3	24±0,3	0,762
Пол (мужской/женский)	25/43	31/40	0,407*
Рост (м)	1,73±0,1	1,74±0,1	0,267
Масса тела (кг)	67,6±1,3	68,2±1,5	0,896
ИМТ (кг/м^2)	22,6±0,3	22,3±0,3	0,324
АД сис (мм рт ст)	123,5±1,5	125,4±1,0	0,281
АД диа (мм рт ст)	75,2±1,5	75,5±1,5	0,673

Примечание: Данные представлены как среднее значение ± СО. ИМТ = индекс массы тела, АД, сис, диа = артериальное давление систолическое, диастолическое. *X2-критерий не существенный.

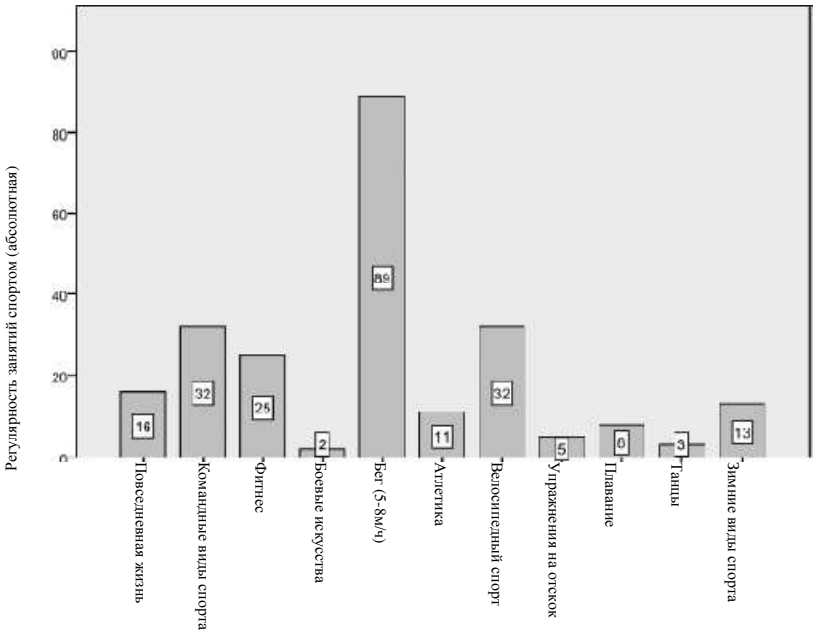
Исходные характеристики

Для оценки гомогенности двух испытуемых групп с точки зрения исходных данных применяли U-критерий Манна — Уитни (неинтервальные выборки) и x2-критерий (Таблица 1). Статистически значимых исходных различий между группами БПК и плацебоне выявлено. Несмотря на большее соотношением участников женского пола (n = 83), чем мужского (n = 56), в испытуемой популяции, распределение по полу не имело статистически значимых различий между группами плацебо и терапии.

Изменения интенсивности боли в колене

Анамнез исходного медицинского осмотра показал, что 47% участников включенной в оценку испытуемой популяции страдали от боли в колене непосредственно при физической нагрузке. У 22% участников исследования боль развивалась незамедлительно после начала активности и сохранялась не менее 90 минут. У тридцати двух процентов спортсменовразвивалась боль в коленном суставе в ходе и после физической нагрузки. Для оценки брали максимальное значение интенсивности боли. У большинства испытуемых (58%) были задействованы оба колена. В рамках сбора анамнеза у участников спрашивали, какие виды спорта вызывали ощущение дискомфорта в коленных суставах (Рисунок 2). Опрос участников исследования показал, что большинство случаев вызванной нагрузкой боли в колене возникали при упражнениях на выносливость, отскоках и занятиях командными видами спорта. Кроме того, исследовали происхождение боли в колене. В рамках данного исследования ненадлежащая или чрезмерная нагрузка на коленный сустав приводила к функциональному дискомфорту в 79 случаев (50%). Некоторые участникиисследования (10,8%) (n = 15) указывали на анатомические деформации (разная длина ног или смещение сустава) как на причину своего дискомфорта.

Рисунок 2. Абсолютное число вызывающих боль видов активности. Данные отражают абсолютное число случаев. Некоторые участники выполняли несколько видов активности, вызывающих ощущение дискомфорта в коленном суставе. Кроме того, повседневные ситуации, например, подъем по лестнице, также включили в оценку. М/Ч, миль в час.



Изменения интенсивности боли в коленеоценивали по баллам ВАШ, назначенным участниками исследования и лечащими врачами.

На исходном уровне не установлено статистически значимых различий между испытуемыми группами (p = 0,766). Все участники заявили о выраженной вызванной активностью боли (50,1 ± 17,0 в группе БПК; 49,7 ± 17,5 в группеплацебо). Данную оценку подтвердил лечащий врач. Здесь исходный балл ВАШсоставил 46,2 ± 9,5 для терапевтической группы и 48,0 ± 10,4 для группы плацебо (различия между группами p = 0,225).

В ходе данного исследования было доказано статистически значимое (p <0,001) ослабление боли в колене в группе пептидов коллагена и в группе плацебочерез 6 недель, согласно оценке участников и лечащего врача (Рисунки 3 и 4). Данное ослабление боли сохранялось в двух группах до конца исследования через 12 недель. Тем не менее, эффект казался более выраженным в группе БПК (38,4%) по сравнению с плацебо (27,9%) (Таблица 2).

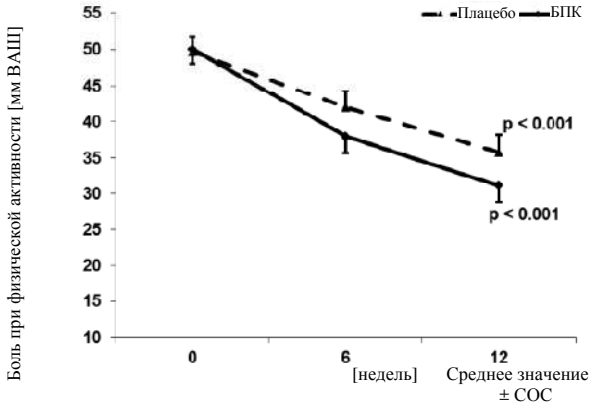
Для подтверждения установленных различий между терапевтической группой и группой плацебопровели статистический анализс использованием U-критерия Манна — Уитни, сравнивая изменения баллов ВАШот начала (t_0) до конца исследования (t_{12}).

Было доказано, что лечение пептидами коллагенаобеспечило статистически значимое снижение баллов ВАШпо сравнению с плацебодля двух первичных конечных точек исследования «боль при физической нагрузке» по оценке участников исследования (p = 0,046)и «больпри физической нагрузке» по оценке лечащих врачей (p = 0,021)(Рисунок 5).

По вторичной конечной точке «больв состоянии покоя» участники исследования заявили существенно более низкие средние баллы боли по сравнению с вызванной активностью болью. В терапевтической группесередний баллВАШсоставил только 20,8 ± 22,4. По сравнению с плацебо (17,1 ± 22,5) не выявлено статистически значимых различий между группами (p = 0,253) в начале исследования.

На начало исследования у тридцати семи процентов участников в терапевтической группе и 44% участников в группе плацебоболь в состоянии покоя отсутствовала.

Рисунок 3.Изменения интенсивности болипри физической нагрузке,по оценке участников исследования. Данные представлены каксреднее значение ± СОСдля n = 68 (группа БПК) и n = 71 (группа плацебо). БПК, биоактивные пептиды коллагена.



Тем не менее, всего статистически значимое (p <0,01) облегчение «боли в состоянии покоя»наблюдалось в группе пептидов коллагена и в группе плацебов ходе исследования. Несмотря на то, что установленное облегчение боли было более выраженным в терапевтической группе (10,2 ± 18,4) по сравнению с группой плацебо (7,4 ± 15,2), разница не имела статистической значимости (p = 0,209).

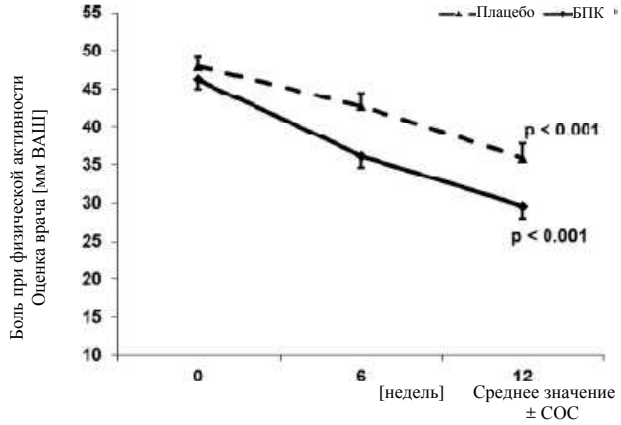
В качестве дополнительного вторичного критерияисследования улучшение подвижности коленного суставаисследовали методом МАД.

Полученные данные не выявили статистически значимых различий по показателям сгибания и разгибания коленного сустава между испытуемыми группами в начале исследования.

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Загружено с www.nrcresearchpress.com 109.108.121.67 08/14/18
Только для личного использования.

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Загружено с www.nrcresearchpress.com 109.108.121.67 08/14/18
Только для личного использования.

Рисунок 4.Изменения интенсивности болипри физической нагрузке,по оценке лечащих врачей. Данные представлены каксреднее значение ± СОСдля n = 68 (группа БПК) и n = 71 (группа плацебо). БПК, биоактивные пептиды коллагена.



Поскольку у участников исследованияотсутствовало ограничение подвижности коленного суставав начале исследования, изменения сгибания и разгибания коленного сустава не наблюдались в двух испытуемых группах на протяжении 12 недель терапии, как ожидалось. Данные не выявили статистически значимых различий между группами пептидов коллагена и плацебов конце исследования (данные не представлены).

Применение дополнительных терапий

Всего 47 участников исследования (34%) применяли альтернативные методы лечения, которые разделили на 5 групп: лекарственные средства (Ибупрофен 400; Вольтарен), бандажи, физиотерапия, комплексные терапиии проч. (Таблица 3). В начале исследования 27 участников в терапевтической группе и 20 участников в группе плацебоприменяли дополнительные методы лечения. В начале исследования статистически значимых различий между двумя испытуемыми группами ($p = 0,151$). После 12 недель исследования потребность в применении дополнительных методов лечения статистически значимо сократилась в двух испытуемых группах. Согласно полученным данным, снижение в группе БПКбыло более выраженным (59%) по сравнению с результатами в группе плацебо (40%) (Таблица 3).

Обсуждение

В рамках нескольких клинических исследований эффективность приема внутрь пептидов коллагена в качестве добавки можно было доказать у пациентов с остеоартритом (МакАлиндонс соавторами 2011; Бенито-Руизс соавторами 2009; Адам 1991; Круг 1979; Обершельп 1985; Бруйерес соавторами 2012). После терапии регистрировалось существенное облегчение боли и улучшение подвижности. Намного более скудные данные имеются по влиянию терапии пептидами коллагена у пациентов, страдающих от вызванного активностью дискомфорта, возникающего вследствие чрезмерной физической нагрузки без остеоартрита (ОА). В настоящее время наиболее достоверная информация получена в ходе рандомизированного контролируемого исследования, проведенного Кларкомс соавторами (2008), в котором изучали влияние приема пептидов коллагена на дискомфорт в суставах у 147 спортсменов из Университета штата Пенсильвания. Результатыпоказали положительный эффект на некоторых суставах от приема внутрь пептидов коллагена. Несмотря на то, что масштаб эффекта показал четкое улучшение, данные не достигли статистической значимости по сравнению с плацебоввиду сложного плана проведения исследования с множеством первичных конечных точек.

Следовательно, текущее клиническое исследование с участием физически активных молодых совершеннолетних с вызванной активностью болью в суставах было нацелено исключительно на влияние ежедневного приемапептидов коллагенана коленный сустав. Первичные конечные точки исследованиявыявили выраженное, статистически значимое ($p < 0,05$) облегчение«болипри физической нагрузке»после терапии пептидами коллагена по сравнению с плацебо, согласно оценке участников исследования и лечащих врачей.

Результаты подтверждают основные результаты исследований ранее проведенных на молодых спортсменах, принимавших аналогичный препарат пептидов коллагена (Кларкс соавторами 2008; Флехзенхар и Альф 2005). Расчетный масштаб эффекта ($d = 0,300$) терапии БПКпо сравнению с плацебобыл аналогичен результатам исследования Кларка, однако, в данном исследовании суточную дозу снизили с 10 до 5 г, а продолжительность терапии сократили с 24 до 12 недель. Снижение дозы до 5 г было основано на наблюдениях в клинических исследованиях на пациентах с ОА (Адам 1991; Бенито-Руизс соавторами 2009; Бруйерес соавторами 2012; Карпентерс соавторами 2005; Круг 1979; МакАлиндонс соавторами 2011; Московиц 2000; Обершельп 1985), а эффективность приема внутрь пептидов коллагенане зависит от ИМТучастников исследования. Это говорит о том, что суточный прием 10 г может не требоваться пациентам с ОА. Поскольку участники данного исследования страдали от вызванного активностью дискомфорта в суставах без признаков каких-либо дегенеративных поражений сустава, дозу снизили на 50%.

Можно было доказать эффективность 12-недельной терапии БПК. Интересно то, что оценки вызванной активностью боли в колене участников и врачей были схожи. Облегчение боли на 38% определили после терапии пептидами коллагена на основании оценки участников ($p = 0,046$; $d = 0,298$; по сравнению сплацебо). Оценка лечащего врача выявила ослабление боли на 36% ($p = 0,021$; $d = 0,302$; по сравнению сплацебо) после приема БПК в качестве добавки при существенно более высоком показателе ответа 88%.

В рамках данного исследования влияние на боль в состоянии покоя также исследовали в качестве вторичного критерия. Несмотря на то, что выраженное ослабление боли на 49% наблюдалось после терапии БПК, разница не имела статистической значимости по сравнению с плацебо. Это можно объяснить тем фактом, что заявленный уровень боли в состоянии покоябыл очень низким в начале исследования при баллах ВАШ 20,8 ± 22,4 в терапевтической группе и 17,1 ± 22,5 в группе плацебо. У сорока процентов участников исследования боль в состоянии покоя отсутствовала. Данные ограниченные возможности облегчения боли и высокие стандартные отклонения аналитических данных могут объяснить отсутствие статистической значимости, однако, масштаб эффекта ($d = 0,339$) был сравним с облегчением боли при физической нагрузке. Данный факт подтверждает ранее полученные результаты исследования с участием спортсменов из Университета штата Пенсильвания (Кларкс соавторами 2008), в котором участники также сообщали о незначительной боли в состоянии покоя. Выраженные уровни вызванной активностью боли вместе с незначительной «больюв состоянии покоя» кажутся типичными для спортсменов младшего возраста, подвергающих свои коленные суставы определенным нагрузкам при занятии спортом. Напротив, известно, что в популяции пожилых пациентов с дегенеративными поражениями суставовболь в состоянии покояс ограниченной подвижностью суставаявляются основными проблемами (Пидрас-Хоргес соавторами 2010).

Помимо изменений баллов ВАШ, различия по подвижности сустава изучали методом МАД. Как и ожидалось, подвижность сустава участвующих в исследовании спортсменов была серьезно нарушена в начале исследования. Это объясняет отсутствие значимого улучшения сгибания и разгибания коленного суставав ходе исследования. Подвижность не была ограничена ввиду отсутствия тяжелой и прогрессирующей деградации хрящейколенного сустава. Соответственно, сети интактного коллагена и протеогликана были достаточными для стабилизации и гибкости имеющихся суставных хрящей. Следовательно, предположительно вызванная физической нагрузкой боль в колене и ограничение подвижности суставане обязательно возникают вместе.

Тем не менее, опросучастников исследованияпоказал существенное снижение показателей применения таких методов лечения как физиотерапия или мешки со льдом после терапии БПК. Отмена обезболивания может быть связана с существенным снижением интенсивности боли. Несмотря на то, что данная положительная тенденция также наблюдаласьв группе плацебо, эффект был более выраженным и стремился к значимости ($p = 0,07$) в группе БПКпосле приема внутрь пептидов коллагена. В терапевтической группе 60% участников исследования, применявших дополнительные методы лечения, смогли отменить данные терапевтические меры в ходе исследования.

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Загружено с www.nrcresearchpress.com 109.108.121.67 08/14/18
Только для личного использования.

Таблица 2. Изменения интенсивности боли в коленном суставе через 12 недель.

	Группа	n	$X_0 \pm COC_0$	$X_{12} \pm COC_{12}$	ВАШ	Значение	d_{Cohen}
Первичная конечная точка							
Боль при физической нагрузке	БПК	68	50,1±2,1	31,2±2,4*	19,5±2,4	0,046**	0,298
	Плацебо	71	49,7±2,1	35,8±2,5*	13,9±2,1		
Боль при физической нагрузке	БПК	68	46,2±1,2	29,6±1,9*	16,7±1,8	0,021**	-0,302
(оценка врача)	Плацебо	71	48,0±1,2	35,8±1,8*	12,2±1,8		
Вторичная конечная точка							
Боль в состоянии покоя	БПК	68	32,9±3,0	15,7±3,0*	10,2±2,2	0,209	-0,339
	Плацебо	71	30,4±3,5	17,3±3,3*	7,4±1,8		

Примечание: Данные представлены как средние баллы ВАШ ± СОС в начале исследования (t_0) и через 12 недель (t_{12}). *p <0,001для внутригруппового анализа. **Значимые различия между группами после поправки Бонферрони -Холма. d_{Cohen} = масштаб эффекта по сравнению с плацебо. ВАШ, визуальная аналоговая шкала; БПК, биоактивные пептиды коллагена.

Рисунок 5. Различия по баллам ВАШ первичных критериев, «боль при физической нагрузке» по оценке участников и лечащих врачей, а также вторичного критерия «боль в состоянии покоя» после 12-недельной терапии. Данные представлены как среднее значение ± СОС для n =68 (группа БПК) и n = 71 (группа плацебо). «Значимые различия между группами после поправки Бонферр они -Холма, без статистической значимости; ВАШ, визуальная аналоговая шкала; БПК, биоактивные пептиды коллагена.

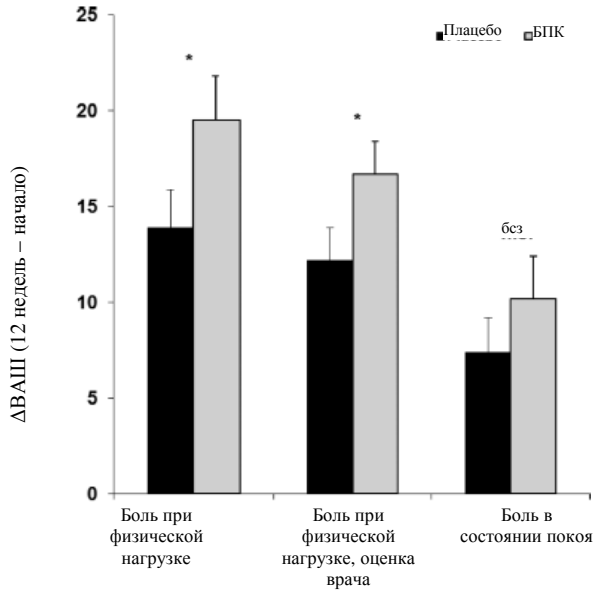


Таблица 3. Применяемые дополнительные терапевтические опции.

	БПК(n = 68)		Плацебо (n = 71)	
	t_0	t_{12}	t_0	t_{12}
Лекарственные средства	3	0	4	0
Бандажи	7	4	7	3
Физиотерапия	3	0	3	3
Прочее	12	6	6	6
Комплексные терапии	2	1	0	0
Итого	27	11	20	12
p	<0,001		0,021	

Примечание: Данные представлены какабсолютные числовые показателив начале исследования (t_0) и через 12 недель (t_{12}). БПК, биоактивные пептиды коллагена.

В группе плацебо только 40% участников не потребовалось дополнительного лечения через 3 месяца.

Применение пептидов коллагенадля лечения повреждений суставов все еще является темой научного дискусса.

Помимо прочего, рекомендованная доза и продолжительность терапии не согласованы. В большинстве клинических исследований с участием пациентов, страдающих ОА, суточная доза 10 гпептидов коллагенана протяжении 3 месяцев эффективно обеспечивала существенное облегчение боли и улучшение подвижности по сравнению с плацебо (Белло и Ёссер 2006; Бенито-Руизс соавторами 2009; Бруйерес соавторами 2012; Аумюллерс соавторами 2010).

Точный механизм клинической эффективности пептидов коллагена в форме добавки все еще требует изучения. В ходе доклинических исследований возможно было доказать, что специфичные биоактивные пептиды коллагенастимулируют синтез коллагена типа II и протеогликанав суставных хрящах (Нгс соавторами 2007; Ёссер и Сайферт 2003). Данный стимулирующий эффект может противостоять процессам износа хрящевых тканей и восстанавливать микроповреждения. Следовательно, данное снижение деградации ECM способно сократить вызывающие воспаление и стимулирующие боль процессы. Рассматривают прямое противовоспалительное действие пептидов коллагена, которое также может снизить интенсивность боли в суставах. Данная гипотеза подтверждается доклиническими опытами, доказывающими, что пептид коллагена в форме добавки вызывает глицин-обусловленное ингибирование высвобождения цитокина (Хартогс соавторами 2013).

Прочие опыты in vitro подтверждают влияние фрагментов коллагенана хрящевой метаболизм, указывая на усиление активности протеазы и вытекающей регуляцией кругооборота матрицы за счет контроля катаболического пути (Фихтерс соавторами 2006; Дженнингсс соавторами 2001). Кажется, специфичные эффекты зависят от концентрации коллагена гидролизата, условий проведения эксперимента (Нг с соавторами 2007) и конкретных характеристик испытуемогоколлагенового гидролизата (Шэдоус соавторами 2013).

Наиболее достоверные клинические данные о возможном механизме действия получены МакАлиндономс соавторами (2011). В рамках данного исследования доказано прямое благоприятное действие специфичных пептидов коллагена на коленные хрящи. Данные выявили статистически значимое увеличение содержания протеогликанапо сравнению с плацебо. Недавно проведенный повторный анализ образцов крови тех же участников исследования показал статистически значимое усиление синтеза коллагена типа II с существенным снижением распада протеогликана (МакАлиндонс соавторами 2017). Результаты подтверждают влияние на хрящевой метаболизм, которое может предотвращать прогрессирующие процессы износа.

Тем не менее, степень потери хрящевой ткани существенно варьирует в зависимости от степени тяжести остеоартрита. При функциональных повреждениях колена можно предположить, что только субклиническая физиологическая кратковременная деградация хрящейтребует восстановления. Следовательно, ослабление функциональной боли в суставах, возможно, требует менее продолжительного периода вмешательства и более низкой дозыпептидов коллагена.

Кроме того, стимулирующее действие может зависеть от спецификации принимаемых пептидов коллагена. Можно было доказать, что различные гидролизатыколлагена имеют разные физико-химические свойства, что может повлиять на взаимодействие пептидовс определенными рецепторами интегрина (Зибертс соавторами 2010; Штоцельс соавторами 2012). Распределение молекулярной массыпептидов коллагена и специфичные аминокислотные последовательности могут оказывать существенное влияние на

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Загружено с www.nrcresearchpress.com 109.108.121.67 08/14/18
Только для личного использования.

эффективность, а источник коллагена – незначительное (Кумарс соавторами 2015). Следовательно, клиническая эффективность, подтвержденная в настоящее время суточным приемом 5 г БПК, применима только для данного конкретного препарата пептидов коллагена, и результаты не следует экстраполировать на применение пептидов коллагенакак таковых.

Будущие исследования смогут оценить оптимальную дозировку пептидов коллагенадля лечения, связанного с физической активностью дискомфорта в суставах у спортсменов. Эффективность данных пептидов у пожилых пациентов, не вовлеченной в спорт популяции с функциональным дискомфортом в суставебудет представлять особый интерес.

Вывод

Данное исследование с участием молодых физически активных лиц доказало, что ежедневный прием 5 г пептидов коллагенаобеспечил статистически значимое ослабление вызванной активностью боли в коленном суставе после 12 недель лечения по сравнению с плацебо. Ослабление ощущений дискомфорта в суставе также сочеталось со статистически значимым снижением потребности в проведении дополнительного лечения, например, физиотерапии или использования мешков со льдом.

В целом, исследование подтвердило эффективность приема пептидов коллагенав ослаблении вызванного активностью дискомфорта в коленном суставе, делая вещество интересным вариантом лечения боли в суставах, вызванной физическими нагрузками.

Благодарность

Выражаем благодарность всем участникам и сотрудникам Института профилактической медицины, которые помогали в сборе данных, а также д-ру Маркусу Веннингу, оказавшему содействие в проведении клинического обследования. DZ, DK, SO и AG сформулировали и составили план проведения исследования. DZ и DK отвечали за получение данных. Анализ проводили DZ и DK. Все авторы занимались толкованием данных, составлением или критической проверкой статьи на предмет важного интеллектуального содержания, а также одобрили конечную версию работы. Данное исследование финансировала компания «ГЕЛИТА Хелс ГмбХ», Эбербах,Германия. Авторы не имеют конфликта финансовых или иных интересов в отношении результата данного исследования. Регистрация исследования: DRKS00006755.

Перечень справочной литературы

Adam, M. 1991. Therapyofosteoarthritis: whicheffectshavepreparationsofgelatin? Therapiewoche, 38: 2456–2461.

Aumüller, G., Aust, G., and Doll, A. 2010. Anatomie. 2nd ed. Duale Reihe. GeorgThieme Verlag, Stuttgart.

Bello, A.E., and Oesser, S. 2006. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. Curr. Med. Res.Opin. 22: 2221–2232. doi:10.1185/030079906X148373. PMID:17076983.

Benito-Ruiz, P., Camacho-Zambrano, M.M., Carrillo-Arcentales, J.N., Mestanza-Peralta, M.A., Vallejo-Flores, C.A., Vargas-López, S.V., et al. 2009. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. Int. J. Food Sci. Nutr.60(S2): 99–113. doi:10.1080/09637480802498820. PMID:19212858.

Boling, M., Padua, D., Marshall, S., Guskiewicz, K., Pyne, S., and Beutler, A. 2010. Gender differences in the incidence and prevalence of patellofemoral pain syndrome. Scand. J. Med. Sci. Sports, 20: 725–730. doi:10.1111/j.1600-0838.2009.00996.x. PMID:19765240.

Bruyère, O., Zegels, B., Leonori, L., Rabenda, V., Janssen, A., Bourges, C., and Reginster, J. 2012. Effect of collagen hydrolysate in particular pain: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. Complement. Ther.Med. 20: 124–130. doi: 10.1016/j.ctim.2011.12.007. PMID:22500661.

Butler, D.L., Noyes, F.R., and Grood, E.S. 1980. Ligamentous restraints to anteriorposterior drawer in thehumanknee.Abiomechanical study. J. Bone Joint Surg.Am.62: 259–270. doi:10.2106/00004623-198062020-00013. PMID:7358757.

Carpenter, J., Peel, J., Carpenter, M., Lowndes, J., Angelopoulos, T., and Rippe, J.M. 2005.
Effectiveness of a collagen hydrolysate-based supplement on joint pain,
range of motion and muscle function in individuals with mild osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Ann. Rheum. Diss. 64: 1544.

Clark, K.L., Sebastianelli, W., Flechsenhar, K.R., Aukermann, D.F., Meza, F., Millard, R.L., et al. 2008. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. Curr. Med.
Res. Opin. 24: 1485–1496. doi:10.1185/030079908X291967. PMID:18416885.

Clemente, A. 2000. Enzymatic protein hydrolysates in human nutrition. TrendsFood European, Food, and Safety, Authority 2005. Opinion of the Scientific Panel on biological hazards (BIOHAZ) on the safety of collagen and a processing method for the production of collagen. EFSA J. **3**: 174. doi: 10.2903/j.efsa.2005.
174.

FDA (U.S. Food and Drug Administration). 2003. Chronological list of petitions and advisory opinions. URL: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/ 95s0316/95s-0316-rpt0195-01-vol143.pdf [date 31.07.2014]

Fichter, M., Korner, U., Schomburg, J., Jennings, L., Cole, A.A., and Mollenhauer, J. 2006. Collagen degradation products modulate matrix metalloproteinase expression in cultured articular chondrocytes. J. Orthop. Res.**24**: 63–70. doi:10.1002/jor.20001.

Flechsenhar, K., and Alf, D. 2005. Results of a postmarketing surveillance study of collagen hydrolysate CH-alpha. Orthop. Prax. **9**: 486–494.

Hartog, A., Cozijnsen, M., de Vrij, G., and Garssen, J. 2013. Collagen hydrolysate inhibits zymosan-induced inflammation. Exp. Biol. Med. **238**: 798–802. doi: 10.1177/1535370213480740.

Iwai, K., Hasegawa, T., Taguchi, Y., Morimatsu, F., Sato, K., Nakamura, Y., et al.2005. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. J. Agric. Food Chem. **53**: 6531–6536. doi:10.1021/jf050206p. PMID:16076145.

Jennings, L., Wu, L., King, K.B., Hammerle, H., Cs-Szabo, G., and Mollenhauer, J.2001. The effects of collagen fragments on the extracellular matrix metabolism of bovine and human chondrocytes. Connect. Tissue Res. **42**: 71–86. doi:10.3109/03008200109014250. PMID:11696990.

Krug, E. 1979. Zur unterstutzenden Therapie bei Osteo- und Chondropathien. [On supportive therapy for osteo- and chondropathy.] Z. Fur Erfahrungsheilkunde, **11**: 930–938.

Kumar, S., Sugihara, F., Suzuki, K., Inoue, N., and Venkateswarathirukumara, S. 2015. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. J. Sci. Food Agric. **95**: 702–707. doi:10.1002/jsfa.6752. PMID:24852756.

McAlindon, T.E., Nuite, M., Krishnan, N., Ruthazer, R., Price, L.L., Burstein, D., et al. 2011. Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. Osteoarthr. Cartil.
OARS Osteoarthr. Res. Soc. **19**: 399–405. doi: 10.1016/j.joca.2011.01.001.

McAlindon, T., Bartnik, E., Ried, J.S., Teichert, L., and Herrmann, M. 2017. Determination of serum biomarkers in osteoarthritis patients: a previous interventional imaging study revisited. J. Biomed. Res. **31**: 1–6.

McMurray, T.P. 1942. The semilunar cartilages. Br. J. Surg. **29**: 407–414. doi:10.1002/bjs.18002911612.

Moskowitz, R.W. 2000. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. Semin. Arthritis Rheum. **30**: 87–99. doi:10.1053/sarh.2000.9622. PMID: 11071580.

Ng, K.W., Saliman, J.D., Lin, E.Y., Statman, L.Y., Kugler, L.E., Lo, S.B., et al. 2007.
Culture duration modulates collagen hydrolysate-induced tissue remodeling in chondrocyte-seeded agarose hydrogels. Ann. Biomed. Eng. **35**: 1914–1923. doi:10.1007/s10439-007-9373-z. PMID:17721729.

Oberschelp, U. 1985. Individual therapy of osteoarthritis is possible. Therapiewoche,**35**: 5094–5097.

Oesser, S., and Seifert, J. 2003. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. Cell TissueRes. **311**: 393–399. doi:10.1007/s00441-003-0702-8. PMID:12658447.

Oesser, S., Adam, M., Babel, W., and Seifert, J. 1999. Oral administration of (14) C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). J. Nutr. **129**: 1891–1895. PMID:10498764.

Ohara, H., Matsumoto, H., Ito, K., Iwai, K., and Sato, K. 2007. Comparison of quantity and structures of hydroxyproline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates from different sources.
J. Agric. Food Chem. **55**: 1532–1535. doi:10.1021/jf062834s. PMID:17253720.

Piedras-Jorge, C., Melendez-Moral, J.C., and Tomas-Miguel, J.M. 2010. Beneficios del ejercicio fisico en poblacion mayor institucionalizada. [Benefits of physical activity in nursing home residents.] Rev. Esp. Geriatria Gerontol. **45**: 131–135. [In Spanish.] 10.1016/j.regg.2009.10.012.

Research Randomizer. [WWW Document.]. n.d. URL https://www.randomizer.org/ [accessed 3.2.16].

Saito, M., Takenouchi, Y., Kunisaki, N., and Kimura, S. 2001. Complete primary structure of rainbow trout types I collagen consisting of _1(I)_2(I)_3(I) heterotrimers. Eur. J. Biochem. **268**: 2817–2827. doi:10.1046/j.1432-1327. 2001.02160.x.

Schadow, S., Siebert, H.-C., Lochnit, G., Kordelle, J., Rickert, M., and Steinmeyer, J. 2013. Collagen metabolism of human osteoarthritic articular cartilage as modulated by bovine collagen hydrolysates. PloS ONE, **8**: e53955. doi: 10.1371/journal.pone.0053955. PMID:23342047.

Siebert, H.-C., Burg-Roderfeld, M., Eckert, T., Stotzel, S., Kirch, U., Diercks, T., et al. 2010. Interaction of the _2A domain of integrin with small collagen fragments. Protein Cell, **1**: 393–405. doi:10.1007/s13238-010-0038-6. PMID:21203951.

Steinmann, F. 1929. Referat uber Meniskusverletzungen. Schweiz. Med. Wochenschr.**10**: 1355–1356.

Stotzel, S., Schurink, M., Wienk, H., Siebler, U., Burg-Roderfeld, M., Eckert, T., et al. 2012. Molecular organization of various collagen fragments as revealed

Sci. Technol. 11: 254–262. doi:10.1016/S0924-2244(01)00007-3.
Dybka, K.A., Walczak, P. 2009. Collagen hydrolysates as a new diet supplement. Hydrolizat kolagenu jako nowy suplement diety.

Опубликовано NRC Research Press

by atomic force microscopy and diffusion-ordered NMR spectroscopy.ChemPhysChem. **13**: 3117–3125. doi:10.1002/cphc.201200284.
Walrand, S., Chiotelli, E., Noirt, F., Mwewa, S., and Lassel, T. 2008. Consumptionof a functional fermented milk containing collagen hydrolysate improvesthe concentration of collagen-specific amino acids in plasma. J. Agric. FoodChem. **56**: 7790–7795. doi:10.1021/jf800691f. PMID:18707117.
Watanabe-Kamiyama, M., Shimizu, M., Kamiyama, S., Taguchi, Y., Sone, H., Morimatsu, F., et al. 2010. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. J. Agric. Food Chem.**58**: 835–841. doi:10.1021/jf9031487. PMID:19957932.
Witvrouw, E., Callaghan, M.J., Stefanik, J.J., Noehren, B., Bazett-Jones, D.M., Willson, J.D., et al. 2014. Patellofemoral pain: consensus statement from the 3rd International Patellofemoral Pain Research Retreat held in Vancouver, September 2013. Br. J. Sports Med. **48**: 411–414. doi:10.1136/bjsports-2014-093450. PMID:24569145.

Опубликовано NRC Research Press

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Загружено с www.nrcresearchpress.com 109.108.121.67 08/14/18
Только для личного использования.