antioxidants

MDPI

Обзор

Гидролизат коллагена для защиты кожи: пероральное введение и местное применение

Gabriel Aguirre-Cruz [1], Arely León-López [2], Verónica Cruz-Gómez [1], Rubén Jiménez-Alvarado [2] and Gabriel Aguirre-Álvarez [1,2,*]

1 1 Uni-Collagen S. A. C. V., Arnulfo González No. 203, Эль-Параисо, C. P. 43684 Tulancingo, Идальго, Мексика; aguirre98_4@hotmail.com (G. A.-C.); vero080173@hotmail.com (V.C.-G.)

2 Институт сельскохозяйственных наук, Автономный Государственный Университет Идальго, Av. Universidad Km. 1, C.P. 43600 Tulancingo, Идальго, Мексика; arely@hotmail.com (A.L.-L.); ruben_jimenez@uaeh.edu.mx (R.J.-A.)

* Для корреспонденции: aguirre@uaeh.edu.mx; Tel.: +52-7751459265

Получено: 21 Января 2020г; Принято: 19 Февраля 2020г;
Опубликовано : 22 Февраля 2020г

check Eor **updates**

Резюме: Антиоксиданты - это молекулы, которые задерживают или ингибируют окисление других молекул. Их употребление значительно возросло в последние годы в рационе питания людей. Природные антиоксиданты заменяют использование синтетических антиоксидантных ингредиентов из-за их безопасности, питательной и терапевтической ценности. Гидролизованный коллаген (HC) является популярным ингредиентом, который считается антиоксидантом. Этот низкомолекулярный белок был широко использован благодаря своей превосходной биосовместимости, легкой биоразлагаемости и слабой антигенности. Это безопасный косметический биоматериал с хорошими увлажняющими свойствами для кожи. Антиоксидантные свойства HC обусловлены размером молекулы: чем ниже молекулярная масса пептидов, тем больше способность отдавать электрон или водород для стабилизации радикалов. Антиоксидантная способность HC в основном обусловлена присутствием в пептиде гидрофобных аминокислот. Точный механизм действия пептидов в качестве антиоксидантов пока не известен, но сообщается, что некоторые ароматические аминокислоты и гистидин играют важную роль в антиоксидантной активности. Пероральный прием HC повышает уровень коллагеновых пептидов в кровотоке и улучшает свойства кожи, такие как эластичность, влажность кожи и трансэпидермальная потеря воды. Кроме того, ежедневное потребление HC защищает кожу от УФ-мелазмы, усиливает выработку фибробластов и внеклеточного матрикса кожи. HC был идентифицирован как безопасный косметический ингредиент для местных рецептур с хорошими увлажняющими свойствами в роговом слое кожи. Он уменьшает последствия старения кожи (сухость, дряблость и морщины). Использование HC в качестве основного ингредиента в безопасных препаратах для защиты кожи было рассмотрено и сравнено, когда он используется при местном и/или пероральном введении.

Ключевые слова: пептид; уход за кожей; внеклеточный матрикс; гидролизованный коллаген; старение кожи

1. Вступление

Кожа является важным органом человеческого организма и действует как барьер против внешних факторов окружающей среды, таких как воздействие солнечного света, температура, пыль, бактериальная атака и т.д. Старение кожи-это естественный и неизбежный процесс, который включает в себя окислительную активность в процессе метаболизма тканей организма. Окислительный процесс приводит к образованию свободных радикалов с одним или несколькими непарными электронами в реактивном состоянии. Кожа обладает собственной антиоксидантной защитой от этого окислительного процесса в субклеточных компартментах, органеллах, а также во внеклеточном пространстве [1].

Внутреннее старение включает в себя врожденные факторы, связанные с возрастом [4], в нейроэндокринном аспекте [5], в то время как внешнее старение является результатом воздействия внешних факторов, таких как ультрафиолетовое излучение A (UVA) и ультрафиолетовое излучение B (UVB) [6-9], загрязнение окружающей среды [10,11] и производство АФК (Активные Формы Кислорода) [12].

В последние годы использование антиоксидантов в качестве функционального ингредиента в рационе питания людей значительно возросло. Популярным ингредиентом, который считается антиоксидантом, является коллаген в его гидролизованной форме. Коллаген - это волокнистый белок, очень востребованный в биомедицинской и косметической промышленности из-за его преимуществ для кожи, биосовместимости, биоактивности и слабой иммуногенности [13]. Этот биоматериал состоит из повторяющихся триплетов аминокислот глицина (Gly), пролина (Pro) и гидроксипролина (Hyp). Коллаген может быть выделен из нескольких источников, что приводит к различию его химических и термических свойств [14]. Белки в их нативной форме, такие как коллаген, обладают низкой растворимостью в воде из-за своей высокой молекулярной массы около 300 КДА [15]. Эти природные свойства представляют трудности в их применении к косметике и пищевым продуктам. Однако при деградации коллагена образуется гидролизованный коллаген (HC), который состоит из сегментированных белков с низкой молекулярной массой (Mw) от 1 КДА до 10 КДА [16]. HC получают путем денатурации нативного коллагена с последующим ферментативным процессом, который расщепляет белковые цепи на мелкие пептиды, расщепляя белок на специфические амидные связи [17-19]. Использование природных пептидов, таких как гидролизаты коллагена, широко используется благодаря их превосходной биосовместимости, легкой биодеградируемости и слабой антигенности [20]. Некоторые белковые гидролизаты из источников казеина, пшеничной клейковины, лактальбумина и сои были изучены благодаря их потенциальным омолаживающим свойствам и обновлению фибробластов в монослойной клеточной культуре [21]. Однако еще меньше известно о пользе HC для кожи и его свойствах как омолаживающего, УФ-протектора, усилителя продукции фибробластов и внеклеточного матрикса (ECM), увлажняющего и нутрицевтического средства. Этот обзор охватывает современное понимание HC, применяемого при местном и/или пероральном введении в качестве основного биоактивного компонента для защиты кожи.

2.Топические составы

Топические составы обычно наносятся непосредственно на кожу с помощью транспортного средства или основы для конкретного участка тела. Составы предназначены для максимального проникновения активного или функционального ингредиента в кожу. Взаимосвязь между питанием и кожей была предметом интереса для ученых в области косметической и фармацевтической областей [22]. От этих корней произошло понятие " космецевтика”, которое представляет собой смесь терминов косметический и фармацевтический, и относится к чему-то между лекарством и косметикой [23].

2.1. Роль кожи в защите организма

Кожа обеспечивает барьер между телом и окружающей средой. Он позволяет контролировать и функционировать другим телесным факторам. Это помогает поддерживать постоянную температуру тела. Эта функция регулируется гипоталамусом. Липиды и керамиды наружных слоев кожи обеспечивают барьер против чрезмерной потери воды [24]. Сухость кожи может появиться, если эти появившиеся липиды удалить с помощью моющих средств. Кожа дает защиту от воздействия солнечных лучей. Меланин - это естественный пигмент в коже, который поглощает ультрафиолетовый (УФ) свет [25]. Кожа защищает от химических и микробиологических атак [24]. Пластинчатые гранулы высвобождают межклеточные липиды в нижележащем гранулезном слое. Эти липиды создают липидный барьер, состоящий из керамидов (50%), свободных жирных кислот (15%) и холестерина (25%) [26,27]. Его pH колеблется от 4,5 до 6,5 в зависимости от местоположения в оцениваемом теле. Серьезные изменения pH липидного барьера могут привести к нежелательной бактериологической инвазии, повышенной чувствительности и разнообразным формам кожного дерматита. Что касается сопротивления механическому напряжению, то кожа имеет сенсорные элементы, которые идентифицируют ощущения давления на ее

различные формы (форму, вес, поверхность, глубину, жжение, прикосновение и т. д.), температуру и механическую тягу. Эти характеристики помогают взаимодействовать и реагировать с окружающей средой через сенсорные нервные волокна, присутствующие в дерме и связанные с остальной нервной системой [28].

2.2. Пути проникновения пептидов в кожу

Молекулы лекарств, а также пептиды коллагена, могут проникать в кожу через три потенциальных пути (Рис.1). Первый путь - через потовые протоки, второй - через волосяные фолликулы и сальные железы, или третий путь состоит из проникновения непосредственно через роговой слой (SC) [29].

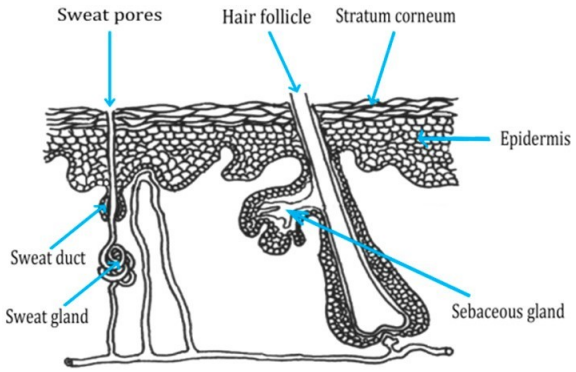

Рисунок 1. Схематическое изображение трех путей проникновения пептидов в кожу. Адаптировано из [30].

Роговой слой (SC) кожи представляет собой основной барьер для проникновения косметических средств. Проникновение активных ингредиентов в кожу может осуществляться двумя путями, как показано на Рисунке 2. Межклеточный путь является наиболее распространенным путем проникновения лекарственных средств и косметических средств в кожу. SC состоит из нескольких липидных бислоев керамидов, жирных кислот и холестерина. Корнеоциты встроены в многослойную липидную матрицу способом, часто описываемым как "кирпично-строительное сооружение" [31]. Для трансклеточного пути были разработаны различные пути обхода SC путем подбора соответствующих препаратов, добавления липосом, предшествующей гидратации SC и химических усилителей проникновения. Другие агрессивные способы обхода SC включают в себя: микроигловую матрицу, абляцию рогового слоя, фолликулярную доставку, электрически ассистированные методы (ультразвук, ионофорез, электропорация и др.) [29,30].

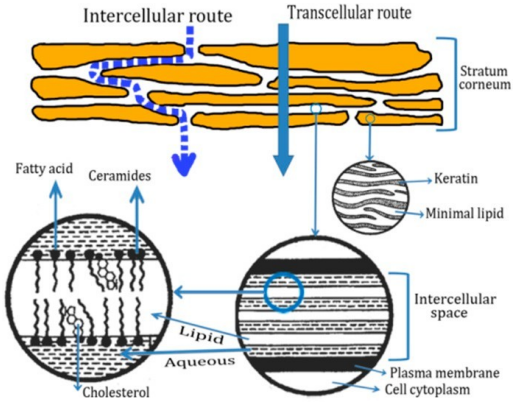

Рисунок 2. Схематическое изображение рогового слоя и двух микропроходов для проникновения пептидов. Адаптировано из [30].

2.3. Трансдермальное проникновение НС в кожу

Топические косметические составы готовятся с использованием натуральных увлажняющих средств из растительных или животных источников. Тем не менее, НС был идентифицирован как косметический ингредиент с хорошими увлажняющими свойствами в SC-слое кожи. Пептиды - это ингредиенты, широко используемые в приготовлении косметических средств для структурной защиты кожи, уменьшения последствий старения кожи и других процедур, ориентированных на красоту и здоровье кожи [32]. С 1985 года НС считается

безопасным ингредиентом для использования в косметических препаратах [33]. Группа экспертов по обзору косметических ингредиентов подтвердила это соображение в обзоре, опубликованном в 2006 году [34]. Согласно отчету, связанному с оценкой безопасности белков и пептидов, полученных из кожи и соединительной ткани, используемых в косметике, данные программы добровольной косметической регистрации показали, что ингредиент с наибольшим количеством применений являются HC - в 543 составах; большинство из них используется в качестве живого продукта по уходу за кожей. В этом отчете также говорится, что HC практически не токсичен при дермальном введении. Субхронические кожные исследования дали отрицательный результат на систематическую токсичность [35]. Однако одной из главных проблем для местного применения является их низкая проницаемость для проникновения в кожу. Чем больше пептид (за пределами шести или семи аминокислот), тем меньше вероятность того, что он достигнет более глубоких слоев [36]. Хорошо известно, что проницаемость наружных слоев кожи зависит от различных факторов, таких как: физико-химические свойства вещества (молекулярный размер, стабильность, сродство связывания, растворимость); временной масштаб проникновения; толщина и компоненты кожи; кожный обмен; место, площадь, длительность применения и свойства трансдермального устройства [37,38]. Некоторые параметры были предложены для того чтобы увеличить и обеспечить доставку злободневных продуктов в кожу. Эти параметры были связаны с молекулярной массой ниже 500 Да, коэффициентом соотношения октанол/вода между 1 и 3, температурой плавления ниже 200 °c, растворимостью в воде > 1 мг mL-1 и небольшим количеством полярных центров [30,38].

Чжан и его коллеги провели эксперимент для оценки трансдермального проникающего эффекта HC из сухожилий оленя на кожу мыши, а также защиты кожи от перкутанных белков [39,40]. Они обнаружили, что примерно 8,0% HC с молекулярной массой от 5 до 13 кДа может проникать через кожу. HC также способствовал пролиферации клеток и секреции коллагена I в клетках фибробластов. Эти результаты показали, что HC может быть использован в качестве косметического биоматериала для местного применения для защиты кожи от окислительного стресса и преждевременного старения кожи. Важно провести различие между HC и нативным коллагеном. Нативное состояние коллагена менее растворимо в воде и показало лучшие физиологические эффекты по сравнению с HC и желатином, когда эксперименты по культивированию кератиноцитов проводились in vitro [40,41]. Нативный коллаген не способен проникать в SC кожи из-за его высокого молекулярного веса (MB), около 300 кДа [15].

Другой эксперимент был проведен в модельном эксперименте на животных, ориентированном на оценку трансдермальной эффективности коллагеновых пептидов рыбьей чешуи (FSCPs) [42]. Гидролизаты были разделены на четыре различные группы с MB 4,5, 3,5, 2,0 и 1,3 кДа. После шести недель местного применения с нетканым материалом, содержащим 25 мкг FSCPs, слой SC был значительно пронизан для FSCPs. Согласно модели диффузионных клеток типа Франца, лучшее трансдермальное проникновение FSCPs наблюдалось с образцами 4,5 и 3,5 кДа в первые четыре часа. Обе обработки также доказали, что имеют самую высокую глубину проникновения из-за их спиралевидной структуры в эпидермисе. Эти результаты были связаны в том же эксперименте с разработанной маской-эссенцией на основе FSCP, приготовленной с тремя различными концентрациями FSCPs (5%, 7% и 10%) и нанесенной у 30 тайваньских женщин. После 30 дней местного применения на коже лица 10%-концентрация показала более высокий прирост содержания влаги в коже и относительной эластичности, что свидетельствует о том, что FSCPs эффективно проникали в SC.

2.4. Омолаживающее влияние

Использование топических препаратов на основе пептидов для предотвращения развития старения кожи идеально подходит для косметических препаратов благодаря их активным ингредиентам и биомиметическим молекулам с биологической активностью [43]. Процесс старения кожи приводит к появлению тонких линий и морщин на лице, связанных с экспрессионными движениями, такими как периокулярные и периоральные области. В результате ученым, врачам и пациентам может быть сложно разработать актуальные методы лечения, ориентированные на решение проблемы лечения этих выразительных областей лица [44].

Свуатчек и его коллеги выделили и охарактеризовали коллаген из морской губки Chondrosia reniformis Nardo для получения двух различных рецептур на основе коллагена и оценки их влияния на биофизические параметры кожи [45]. Одиннадцать женщин и шесть мужчин - добровольцев наносили по 75 мг каждого препарата на площадь 25 $см^2$ предплечья на 12 ч. Физиологический pH кожи между 4,8 и 5,5 измеряли через 12 ч применения. Этот pH защищает кожу от микроорганизмов. Что касается увлажнения SC кожи, то между продуктами на основе коллагена и контролем наблюдалось незначительное увеличение гидратации. Поверхностные липиды кожи увеличиваются от 140 до 180 мкг через 1 ч применения.

2.5. Кремы и лосьоны с увлажняющим действием

Чувствительная кожа - это клиническое состояние у людей, страдающих сухостью кожи, нарушением барьерной функции и склонностью к эритеме и шелушению. Берардеска и его коллеги разработали увлажняющий лосьон с гидролизатом коллагена, который применялся утром и вечером у 40 женщин, страдающих необратимыми поражениями атопической чувствительной кожи [46]. После четырех недель местного применения наблюдалось значительное улучшение увлажнения, гладкости поверхности кожи на микротекстурном уровне и яркость. Также была улучшена эффективность барьерной функции, выраженная трансэпидермальной потерей воды (TEWL). Они пришли к выводу, что могут быть уменьшены симптомы описанной раннее модуляции бактериальной пролиферации для чувствительной кожи благодаря воздействию космецевтических белков, таких как HC [47]. Еще одно исследование, ориентированное на немедленные и долгосрочные клинические преимущества местного применения композиции с гидролизатом коллагена, было проведено для оценки эффективности HC при периокулярных и периоральных морщинах [44]. Актуальные линейные процедуры значительно уменьшают морщины в течение нескольких минут после первоначального применения. После трех месяцев непрерывного лечения улучшения были приписаны эффекту пептидов, которые, как было показано, предотвращают MMP -индуцированное повреждение внеклеточного матрикса (ECM) [48].

Коллагеновые продукты, извлеченные из морских источников, таких как водоросли и Рыбы, проявляют свойства, связанные с удержанием воды в поверхностной части SC. Эффекты увлажнения и упругости кожи от косметических составов, содержащих соединения, полученные из водорослей и рыбьего коллагена, были проведены в среднесрочных (две недели) и краткосрочных (20 мин) исследованиях [49]. Более высокие значения гидратации были получены при использовании кремов, обогащенных морскими соединениями, по сравнению с кремами без коллагена. Эти результаты показали, что морские соединения обладают дополнительным увлажняющим потенциалом. В краткосрочных экспериментах 10%-сыворотка проявляла наиболее выраженный укрепляющий эффект.

2.6. Сухая кожа как триггер старения кожи.

Проблема сухой кожи была связана с SC эпидермиса. Поэтому исследователями и косметологами были предприняты большие усилия для решения этой проблемы путем разработки новых рецептур на основе увлажнителей (глицерин, пропилен, мочевина и лактат натрия), окклюзионных увлажняющих средств (вазелин, минеральное масло и парафин) и смягчающих средств (липиды и масла) [50-52]. Обычно считается, что увлажняющий крем добавляет воду к коже, однако это неверно истолковывается, потому что он работает, предотвращая или уменьшая испарение воды из кожи. Это действие способствует увлажнению кожи изнутри [53]. Процесс кератинизации дает начало образованию полупроницаемой мембраны, обычно называемой липидным барьером, которая уменьшает потерю воды в коже. Эта гидролипидная пленка является жизненно важным компонентом для поддержания кожного барьера и уровня кислотности. Индивидуальный pH кожи зависит от многих факторов, таких как эндогенная влажность кожи, состав апокринного и эккринного пота. Изменения pH кожи выше 6,5-8 действуют как раздражитель на защитный барьер из-за изменения микробной флоры кожи и активности ферментов в верхних слоях эпидермиса. Цисзек [54] изучил группу из 49 женщин, чтобы сравнить влияние местных коллагеновых гелей на кожу и продемонстрировать, изменяют ли местные аппликации pH кожи, особенно в области лба и левой щеки. После 20 и 60 минут местного применения результаты показали, что все процедуры с

коллагеновым гелем приводят к значительному изменению pH кожи по сравнению с базовой линией. Среднее физиологическое значение pH лба (5,67) было несколько ниже, чем левой щеки (5,76). Аминокислоты старых клеток в SC позволяют удерживать воду, сохраняя гибкость и водосодержание этого слоя благодаря своим гигроскопическим свойствам [55]. Это содержание аминокислот в сочетании с другими веществами известно как естественный увлажняющий фактор (NMF) кожи. NMF - это сложная смесь водорастворимых соединений внутри корнеоцитов [56]. Этот NMF изменяется в зависимости как от содержания карбоновых кислот, так и от содержания 2-пирролидина. Это натуральные компоненты кожи и эффективные увлажнители, которые помогают поддерживать водный баланс кожи [57]. Вода движется в направлении от дермы к эпидермису. Тем не менее, часть воды теряется из-за испарительной диффузии. TEWL провоцирует градиент концентрации влажности, в результате чего содержание воды повышается на уровне дермы и уменьшается на поверхности кожи [58]. SC является очень эффективным барьером против потери или увеличения влаги [24]. Содержание воды на уровне SC неравномерно распределяется по его толщине, более поверхностные слои находятся в равновесии с содержанием окружающей воды, в то время как более глубокие слои обмениваются своей свободной водой с эпидермисом [59].

2.7. Увлажнение кожи лица

Вода является жизненно важным элементом для кожи, и увлажнение становится основополагающим для ее здоровья и красоты. Как правило, местное применение косметических средств ориентировано на поддержание и улучшение увлажнения кожи [60,61]. Гидратационное состояние кожи достигает равновесия за счет диффузии воды и относительной влажности, удержания воды для керамидов и липидов, потери воды за счет испарения и способности эпидермиса удерживать воду в своей структуре (потеря гибкости, морщины, избыток сухой и чешуйчатой поверхности кожи). Эти вариации содержания воды в коже определяют состояние гидратации, что является первым критерием для установления кожных типологий кожи (увлажненная или обезвоженная кожа). Вода в дерме и эпидермисе составляет 20% от общего содержания воды в организме [62]. Увлажненная и здоровая кожа достигает около 70% содержания воды в слое дермы и 30% - в наружном слое (роговом слое) [63,64]. Вода в биологических системах, таких как кожа, связана водородом либо с белками (коллагеном), либо межмолекулярно с другими молекулами воды. Воду, которая не связана с белками, обычно называют тетраэдром или свободной водой [62-65]. В молодой коже большая часть воды связывается с коллагеном, что придает большое значение структурным и механическим свойствам белков и их взаимному взаимодействию. Однако в состарившейся коже вода встречается чаще в виде тетраэдра. Таким образом, чем более гидрофобным и свернутым является белок, тем меньше будет происходить взаимодействие с водой; следовательно, вместо этого вода связывается сама с собой [66]. Вода в коже идет от дермы к эпидермису и рассеивается наружу. Однако задержанная вода находится между пластинчатыми гранулами кожи, а также внутренней частью роговицы. Статическая гидратация SC используется для повышения как пластичности эпидермиса, так и гидрофильных свойств кератина [31]. Для оценки гидратации кожи было рассмотрено несколько современных методов, основанных на визуализации и спектроскопии [67-69]. Несмотря на то, что традиционные методы остаются в использовании до сих пор, они могут быть поддержаны новыми технологиями для более полной оценки уровня увлажнения кожи [70–74].

3.Роль гидролизата коллагена в качестве антиоксидантного ингредиента

Антиоксиданты - это молекулы, обладающие способностью метаболизировать свободные радикалы и, следовательно, нейтрализовать вредные эффекты, вызванные окислительным стрессом [75]. Они классифицируются как первичные или вторичные антиоксиданты в соответствии с их антиоксидантными механизмами [76]. Первичные антиоксиданты или перехватчики, так называемые разрушающие цепи антиоксиданты, являются акцепторами свободных радикалов, которые задерживают или прерывают стадии распространения окисления. В процессе нейтрализации антиоксидант теряет протон и превращается в радикал. Вторичные или профилактические антиоксиданты действуют через несколько механизмов. Эти антиоксиданты обладают способностью замедлять скорость окисления, но они не способны превращать активные вещества в более стабильные продукты. Этот тип антиоксиданта

может хелатировать прооксиданты металлов и дезактивировать их, пополнять водород до первичных антиоксидантов, дезактивировать одиночный кислород, действовать как поглотители или поглощать ультрафиолетовое излучение [77]. По данным Esfandi и соавт. [78], существует два основных механизма, с помощью которых молекулы антиоксидантов могут дезактивировать свободные радикалы: перенос атомов водорода (HAT) и перенос одиночных электронов (SET). Оба они могут происходить параллельно, но один может доминировать в зависимости от структуры антиоксидантного пептида. Тирозин-содержащие пептиды могут действовать, главным образом, через механизм HAT, в то время как цистеин и гистидиновые пептиды действуют, главным образом, через механизм SET.

Неконтролируемая продукция свободных радикалов, которые атакуют макромолекулы, такие как мембранные липиды, белки и ДНК, может привести ко многим нарушениям здоровья, таким как рак, сахарный диабет, нейродегенеративные и воспалительные заболевания с тяжелыми повреждениями тканей [79]. Кроме того, было выявлено ухудшение качества пищевых продуктов из-за окисления липидов и образования нежелательных вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Традиционно использование синтетических антиоксидантов, таких как бутилгидрокситолуол (BHT), бутилгидроксианизол (BHA), тербутилгидрохинон (TBHQ) и пропилгаллат (PG), используется для замедления процессов перекисного окисления, наряду с их строгим контролем, из-за потенциальных проблем со здоровьем [80]. Таким образом, использование природных антиоксидантов заменяет использование этих синтетических антиоксидантных ингредиентов из-за их безопасности, питательной и терапевтической ценности.

Леон-Лопес и его коллеги показали, что гидролизованный коллаген (HC) из овечьих шкур является природным антиоксидантом, который показал хорошую антиоксидантную активность, оцененную методами 2,2-дифенил-1 - пикрилгидразила (DPPH) и 2,2 J-Азино-бис (3-этилбензотиазолин-6-сульфокислоты) (ABTS). Они обнаружили, что антиоксидантные свойства HC зависят от размера молекул; чем ниже молекулярная масса пептидов, тем больше способность отдавать электрон или водород для стабилизации радикалов. Наилучшая обработка наблюдалась при получении HC после четырехчасового ферментативного гидролиза со средней молекулярной массой 5 кДа [81].

В последнее время изучение пептидов, полученных из гидролизатов морских белков, подтвердило потенциальные антиоксидантные свойства. В этих исследованиях рассматривались различные морские источники, такие как гигантский кальмар, устрица, голубая мидия, макрурус, тунец, треска, мойва, скат, макрель, аляскинский минтай, желтоперая подошва и желтая полосатая тревелли [82-93]. Некоторые из преимуществ этих морских биоактивных ингредиентов заключались в их способности поглощать свободные радикалы. Кроме того, предотвращается окислительное повреждение путем прерывания радикальной цепной реакции перекисного окисления липидов [83,84]. Мендис и др. [82] показали, что антиоксидантная активность HC в основном обусловлена присутствием в пептиде гидрофобных аминокислот. Эти результаты показали, что пептиды, полученные из белков морских рыб, обладают более высокими антиоксидантными свойствами в различных окислительных системах. Однако точный механизм действия пептидов в качестве антиоксидантов не известен, но сообщается, что некоторые ароматические аминокислоты и гистидин играют важную роль в этой активности [94]. Оценка антиоксидантной способности природных продуктов должна иметь последовательный многогранный подход, включающий реагент Фолина; показатель определения адсорбционной ёмкости (Orac); активность восстановления металлов, как железо-восстанавливающая активность (FRAP); ингибирование липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); подавление нитрования тирозина; и анализ клеточной антиоксидантной активности (CAA). Антиоксидантная способность природного продукта будет существенно зависеть от биодоступности конкретной смеси соединений продукта, их синергических взаимодействий для получения конечного антиоксидантного ответа на клеточном уровне [75].

4.Пероральное введение гидролизата коллагена

4.1. Абсорбция HC в кровеносном русле

Красота приходит изнутри, и это означает, что питание является ключевым моментом для здоровой кожи и, следовательно, замедляет процесс старения кожи [95,96]. Нутрицевтики, разработанные для косметических целей, теперь описываются как " нутрикосметика” [97].

В ряде работ было продемонстрировано, что уровень коллагеновых пептидов в крови значительно повышается после перорального приема НС, что позволяет предположить, что молекулы коллагена всасываются в плазму человека [98,99]. Охара и др. [100] сформулировали исследование на пяти здоровых мужчинах с целью сравнения количества и структуры пептидов, содержащих гидроксипролин, в крови человека после перорального приема гидролизатов желатина из рыбных и кожных источников. Они пришли к выводу, что 30% всего обнаруженного гидроксипролина (Hyp) соответствует количеству Hyp-содержащих пептидов от объёма свободной формой Hyp. Язаки и его коллеги [101] также проанализировали плазменные концентрации коллагеновых пептидов в кровотоке и коже у двенадцати здоровых людей, которые принимали внутрь (300 мг/кг массы тела) либо гидролизаты коллагена, содержащие большое количество трипептидов (HTC-Col), либо гидролизаты коллагена с пониженным количеством трипептидов (LTC-Col). Они пришли к выводу, что HTC-Col показал пиковое количество рипептида в крови после перорального приема (13,6%).

В 2019 году Skov и соавт. [102] провели клиническое исследование по изучению постпрандиальной (после приема пищи) абсорбции коллагена из говяжьей кости и выяснили влияние экзогенного ферментативного гидролиза на скорость абсорбции и биодоступность. Десять здоровых испытуемых мужского пола принимали либо 35 г ферментативно гидролизованного коллагенового белка (EHC), либо неферментативно гидролизованный коллаген (NC), либо плацебо (250 мл воды) в течение трех дней подряд. Исследование показало, что скорость всасывания и биодоступность трех конкретных аминокислот (Gly, Pro и Hyp) были значительно выше после перорального приема EHC. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прием внутрь коллагена в его гидролизованной форме способствует более высокой скорости всасывания в постпрандиальной плазме концентрации общих аминокислот по сравнению с группой NC и плацебо.

Потребление человеком пищевых добавок, таких как гидролизованный коллаген, считается безопасным. Lopez-Morales и соавт. [103] провели детальную экспериментальную работу по характеристике НС с помощью различных методов, таких как ультрафиолетовое детектирование (SEC-UV), обращенно-фазовая хроматография в сочетании с электро-распылительной излучательной ионной подвижностью квадрупольно-времяпролетного спектрометра (RP-HPLCESI-IMS-QTOF), и одноимпульсный (1D) - и двумерный (2D) спектры ядерного магнитного резонанса протонного импульса воды. Безопасность и токсичность НС оценивали in vitro с использованием клеточных линий CaCo-2 и HepG2. Они обнаружили, что НС безопасен и не токсичен на оцениваемых клеточных линиях. Картина распределения массы, полученная с помощью SEC, показала диапазон от 1,35 кДа до 17 кДа, а RP–HPLCESI–IMS–QTOF показал диапазон от 2 кДа до 14 кДа. Эти низкомолекулярные пептиды были растворимы в воде и способны перевариваться, всасываться и транспортироваться в систему кровообращения в виде пептидов в тонком кишечнике [104]. Поглощение трипептидов НС (Gly-Pro-Hyp) или дипептидов (Pro-Hyp) в кровотоке было продемонстрировано на модели крыс Ямамото и его коллегами. Это происходит в короткиее сроки, через 10 мин после приема внутрь [105].

4.2. Улучшение свойств кожи

В 2017 году Genovese и соавт. [106] провели клиническое исследование 120 здоровых добровольцев в течение 90 дней. Им было предписано принимать либо 50 мл нутри-косметического препарата (гидролизованный коллаген, гиалуроновая кислота и N-ацетилглюкозамин, масло огуречника и другие ингредиенты, такие как витамины, минеральные антиоксиданты и дополнительные биологически активные ингредиенты), либо 50 мл плацебо (вода и другие ингредиенты, такие как ароматизаторы, органические кислоты и соевый полисахарид). Гистологический анализ показал, что пероральная добавка нутрикосметического препарата приводит к улучшению структуры и расслоения эпидермальных слоев. Была улучшена структурная архитектура коллагеновых волокон в дерме. Дополнительной частью этого исследования был вопросник для самооценки. Наиболее релевантные ответы показали, что 95% испытуемых

согласились с тем, что их кожа была более увлажненной. Они ответили, что их кожа была более эластичной (91,6%), более сильной (81,7%) и более толстой (91,7%).

Еще одно клиническое исследование было проведено с участием 85 китайских женщин, получавших низкие и высокие соотношения свободных форм Pro-Hyp и Hyp-Gly, полученные из рыбного источника [107]. Пятиграммовые образцы принимались в течение восьми недель. Были оценены три физиологических измерения кожи; влажность кожи показала значительное увеличение по сравнению с плацебо. Что касается эластичности кожи, то после перорального приема гидролизатов коллагена произошло значительное улучшение эластичности кожи лица. Более высокие соотношения Pro-Hyp и Hyp-Gly показали наилучшие результаты по эластичности кожи. Эта обработка также, как оказалось, дала наилучшие результаты для измерения поверхностной кожи из-за значительного уменьшения количества морщин, площади морщин, глубины морщин и шероховатости. Другие работы этих авторов также обнаружили, что пероральное употребление HC уменьшает площадь УФ-пятен на коже после четырех недель перорального приема [108].

Аналогичные результаты по улучшению состояния кожи были получены Ито и др. [109] у 40 здоровых женщин при приеме внутрь 30 мл рыбного напитка из коллагена и орнитина (CPO). После восьми недель приема добавок эластичность кожи повышается при лечении CPO. Влажность кожи и TEWL были значительно ослаблены в группах CPO по сравнению с плацебо. Кроме того, при лечении CPO было уменьшено количество пор кожи.

Ранее сообщалось об улучшении свойств кожи [110] в клиническом исследовании, проведенном с использованием рыбного HC, при пероральном приеме 25 японскими женщинами с диагнозом "сухая и грубая кожа". Полученные результаты показали, что содержание влаги в SC лицо-щеки, предплечья и задней части шеи значительно возросло после шести недель ежедневного приема 7 г HC. Кроме того, наблюдалось значительное повышение эластичности кожи за счет уменьшения морщин и снижения шероховатости кожи.

Старение кожи вызывает физиологические изменения на уровне дермы и проявляется такими видимыми признаками, как сухость, дряблость, морщины и фотостарение на лице. Шварц и Парк [111] разработали исследование для лечения этих эффектов старения кожи. 26 здоровым женщинам в течение двенадцати недель давали 1 г смеси гидролизованного коллагена II типа из суставного хряща грудины цыплят, гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата. Исследование показало что пероральная добавка привела к значительному уменьшению лицевых морщин, сухости кожи и шелушение.

Преимущества Ортокремниевой кислоты, стабилизированной в гидролизованном морском коллагене, как средства против процесса старения кожи были оценены в другом исследовании [112]. Двадцати двум добровольцам женского и мужского пола было рекомендовано принимать перед завтраком по одной капсуле в день с ортокремниевой кислотой и гидролизованным морским коллагеном. После 90 дней лечения авторы пришли к выводу, что дегенеративные изменения ECM восстановились, была достигнута стимуляция синтеза коллагена I типа, улучшение упругости кожи, текстуры и увлажнения.

4.3. Защита кожи от ультрафиолета и мелазмы

Ультрафиолет делится на три области в зависимости от длины волны: UV-A (400-315 Нм), UV-B (315-280 Нм) и UV-C (<280). Непрерывное воздействие УФ-B приводит к старению кожи с образованием морщин [113]. Преимущества новой пероральной добавки (CP), приготовленной из гидролизата коллагена рыбьей кожи в сочетании с соевыми пептидами и водным экстрактом хризантемы Flos Chrysanthemi Alba, были оценены в клиническом исследовании для оценки безопасности и эффективности CP для лечения мелазмы [114]. В исследование были включены шестьдесят две здоровые женщины-добровольца, которым дерматолог поставил диагноз мелазмы. Им было предписано принимать по 10 г CP в день вместе с завтраком в течение 60 дней. Авторы сообщили о снижении гиперпигментации с более светлым тоном кожи лица после перорального приема CP. Контрастный индекс меланина в области поражения был снижен по сравнению с группой плацебо. Их результаты показали, что CP ингибирует УФ-B-индуцированную пигментацию из-за антиоксидантной активности и ингибирующего действия тирозиназы CP. Ли и др. провели исследования по изучению влияния перорального введения коллагеновых пептидов рыбьей чешуи

на защиту кожи при воздействии УФ-В. Они пришли к выводу, что потребление дипептидов в форме Gly-Pro и Pro-Hyp ослабляет индуцированное УФ-В образование морщин. Сообщалось об усилении других свойств кожи, таких как увлажнение кожи, трансэпидермальная потеря воды и толщина эпидермиса [115].

4.4. Усиление продукции фибробластов и внеклеточного матрикса кожи

Внеклеточный матрикс (ECM) состоит из нескольких типов белков, таких как коллаген I типа, эластин и протеогликаны, которые в значительной степени продуцируются и секретируются фибробластами [116,117]. Некоторые из изменений, вызванных старением кожи, являются структурными изменениями ретикулярной дермы, вызванными потерей внутренней когезии, а также разрывом и уменьшением коллагеновых и эластиновых волокон. Это происходит потому, что происходит снижение продукции фибробластов, ответственных за выработку коллагена, а коллагеновые волокна фрагментируются и истончаются [118]. Однако ежедневное потребление пищевых коллагеновых пептидов усиливает рост фибробластов. Pro-Hyp и Hyp-Gly дипептиды играют важную роль в пролиферации фибробластов [119]. Было показано, что остальная часть фрагментированного коллагена ингибирует синтез проколлагена фибробластами, блокирует их пролиферацию, индуцирует стареющую фибробластическую морфологию и стимулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMP) [120]. Эти дефекты нарушают структурную и механическую целостность дермы и, следовательно, изменяют ее функции; снижение содержания гликозаминогликанов и последующая потеря удержания воды в дерме обусловлены снижением гигроскопичности кожи. Все эти морфологические и физиологические изменения проявляются в коже в виде дряблости и потери текстуры.

В 2014 году Прокш и др. [121] провели клиническое исследование на 114 здоровых испытуемых женского пола с целью изучения эффекта перорального приема 2,5 г свинных коллагеновых пептидов I типа со средним MB 2 кДа в течение восьми недель. Параметр объема морщин вокруг глаз показал хорошие результаты после четырех недель лечения. Однако через восемь недель уменьшение морщин достигло в среднем 20% по сравнению с плацебо. Продукция проколлагена I типа и эластина была увеличена до 65% и 18% соответственно после восьми недель лечения. Содержание фибриллы увеличивалось до 6% по сравнению с плацебо. Хорошо известно, что эластические волокна являются важнейшими молекулами ECM, составляющими эластиновое ядро, окруженное мантией богатых фибриллином микрофибрилл [122]. Предыдущие исследования показали, что ежедневное потребление коллагеновых пептидов снижает уровень экспрессии матриксной металлопротеиназы, которая отвечает за расщепление коллагена [123–125].

Боруманд и Сибилла провели исследования, направленные на изучение влияния добавки, состоящей из гидролизатов коллагена из рыб тилапии и пангасиуса, гиалуроновой кислоты, витаминов и минералов на свойства кожи [126]. Исследование было проведено на 294 добровольцах в возрасте 18-74 лет, набранных 40 дерматологами из пяти разных стран. Они были проинструктированы пить 50 мл их пищевой добавки один раз в день. Исследование было разделено на три части. В первом разделе сообщалось, что у 69% пациентов после 60 дней лечения наблюдалось заметное или значительное улучшение в линиях лица. Добровольцы улучшили свои проблемы с фотостарением лица и сухостью кожи. Во втором разделе сообщалось об увеличении плотности коллагена в коже. После 12 недель лечения величина плотности коллагена на лице была больше, чем на предплечье. Третий раздел показал, что упругость кожи увеличилась до 94% 130 дней лечения добавкой.

Асеррин и его коллеги завершили исследование по оценке влияния ежедневных пероральных добавок с коллагеновыми пептидами на гидратацию кожи, плотность коллагена и фрагментацию коллагена. Для изучения компонентов ECM использовали экспланты кожи человека [127]. Тридцать три женщины-добровольца в возрасте 40-59 лет были набраны для приема 10 г рыбьего коллагена, свиного коллагена или плацебо. Свиной коллаген показал лучшую гидратацию, увеличиваясь до 28% после восьми последовательных недель приема. Результаты высокочастотного ультразвукового исследования показали, что пероральный прием коллагеновых пептидов значительно повышает

эхогенность кожи сразу после четырех недель лечения. Кроме того, этот эффект сохранялся после двенадцати недель лечения по сравнению с исходным значением. Пептиды коллагена значительно уменьшают фрагментацию после приема добавок. Волокна в коже кажутся более крупными после приёма гидролизатов коллагена по сравнению с плацебо и исходными значениями. Общая морфология, содержание гликозаминогликанов и коллагена в эксплантах кожи человека показали, что уровень гликозаминогликанов в базальном эпидермисе значительно повысился. В корреляции с этими результатами содержание коллагена в папиллярной дерме увеличивалось в ответ на инкубацию с коллагеновыми пептидами. Однако общая морфология кожи существенно не изменилась.

5.Комбинация местного и перорального приёмов

Инновационные исследования были проведены с использованием комбинации местного применения пептидов, экстрагированных из риса, и пероральных добавок HC, в комплексе с витаминами A, C, D и цинком. Это исследование было проведено на 60 здоровых женщин-испытуемых с применением биофизических и кожных методов визуализации [128]. Уровень гидратации в более глубоких слоях эпидермиса был улучшен через один месяц после тематического применения косметической композиции с пероральными пептидами. Кроме того, через 90 дней эластичность и вязкоупругость кожи значительно повысились. Пероральные добавки HC улучшают эластичность кожи на лбу и носогубной области сопровождаются уменьшением морщин и уменьшением пор кожи в молярной области.

6.Выводы

Гидролизованный коллаген - это белок, который легко всасывается в человеческую плазму. Он безопасен и очень востребован в нутрицевтической промышленности благодаря своим преимуществам для кожи и биосовместимости. Было много сообщений, свидетельствующих о том, что пероральный прием гидролизатов коллагена способствует росту фибробластов и стимулирует выработку нового коллагена типа I в дерме. Он делает кожу более гладкой, мягкой и обеспечивает повышенные текстурные свойства. Ежедневное потребление HC снижает уровень экспрессии матриксной металлопротеиназы, которая отвечает за расщепление коллагена. Антиоксидантные свойства HC в основном обусловлены наличием в пептиде гидрофобных аминокислот. Однако, необходимы дополнительные исследования для изучения точного механизма действия пептидов в качестве антиоксидантов и их взаимосвязи с ароматическими аминокислотами и гистидиновыми компонентами.

HC, по-видимому, является эффективным биологически активным ингредиентом для улучшения здоровья кожи и замедления последствий старения кожи.

Авторский вклад: Концептуализация, A.L.-L. and G.A.-Á.; исследование, G.A.-C.; методология, G.A.-Á.; написание - оригинал проекта, V.C.-G. and G.A.-C.; написание - обзор и редактирование, R.J.-A. and G.A.-Á. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи

Финансирование: Это исследование было профинансировано Uni-Collagen S.A. de C.V., грант № UNI02-GAC-2019.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аббревиатуры

UVA	Ультрафиолет A
UVB	Ультрафиолет B
SC	Роговой слой
ECM	Внеклеточный матрикс
NMF	Натуральный увлажняющий фактор
TEWL	Трансдермальная потеря воды
MMP	Матриксные Металлопротеиназы
kDa	КилоДальтон

Литературные ссылки

1. Sies, H. *Oxidative Stress: Introductory Remarks*; Academic Press: London, UK, 1985; pp. 1–8.
2. Shin, J.-W.; Kwon, S.-H.; Choi, J.-Y.; Na, J.-I.; Huh, C.-H.; Choi, H.-R.; Park, K.-C. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2126. [CrossRef] [PubMed]
3. Fuller, B. Role of PGE-2 and Other Inflammatory Mediators in Skin Aging and Their Inhibition by Topical Natural Anti-Inflammatories. *Cosmetics* **2019**, *6*, 6. [CrossRef]
4. Levakov, A.; Vuckovic, N.; Dolai, M.; Kacanski, M.M.; Bozanic, S. Age-related skin changes. *Med. Pregl.* **2012**, *65*, 191–195. [CrossRef]
5. Bocheva, G.; Slominski, R.M.; Slominski, A.T. Neuroendocrine Aspects of Skin Aging. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2798. [CrossRef] [PubMed]
6. Kammeyer, A.; Luiten, R.M. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res. Rev.* **2015**, *21*, 16–29. [CrossRef] [PubMed]
7. Imokawa, G. Melanocyte Activation Mechanisms and Rational Therapeutic Treatments of Solar Lentigos. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 3666. [CrossRef]
8. Krutmann, J. How the sun ages our skin. The dermis as the driving force. *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* **2011**, *62*, 588–590. [CrossRef]
9. Wenk, J.; Brenneisen, P.; Meewes, C.; Wlaschek, M.; Peters, T.; Blaudschun, R.; Ma, W.; Kuhr, L.; Schneider, L.; Scharffetter-Kochanek, K. UV-induced oxidative stress and photoaging. *Curr. Probl. Dermatol.* **2001**, *29*, 83–94.
10. Naidoo, K.; Birch-Machin, M.A. Oxidative Stress and Ageing: The Influence of Environmental Pollution, Sunlight and Diet on Skin. *Cosmetics* **2017**, *4*, 4. [CrossRef]
11. Rembiesa, J.; Ruzgas, T.; Engblom, J.; Holefors, A. The Impact of Pollution on Skin and Proper Efficacy Testing for Anti-Pollution Claims. *Cosmetics* **2018**, *5*, 4. [CrossRef]
12. Wlaschek, M.; Tantcheva-Poor, I.; Naderi, L.; Ma, W.; Schneider, L.A.; Razi-Wolf, Z.; Schuller, J.; Scharffetter-Kochanek, K. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2001**, *63*, 41–51. [CrossRef]
13. Avila Rodríguez, M.I.; Rodríguez Barroso, L.G.; Sánchez, M.L. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *J. Cosmet. Dermatol.* **2018**, *17*, 20–26. [CrossRef]
14. Eastoe, J.E.; Leach, A.A. Chemical constitution of gelatin. In *The Science and Technology of Gelatin*; Ward, A.G., Courts, A., Eds.; Academic Press Inc.: London, UK, 1977; pp. 73–108.
15. Li, G.Y.; Fukunaga, S.; Takenouchi, K.; Nakamura, F. Comparative study of the physiological properties of collagen, gelatin and collagen hydrolysate as cosmetic materials. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2005**, *27*, 101–106. [CrossRef]
16. Oshimura, E.; Sakamoto, K. Chapter 19—Amino Acids, Peptides, and Proteins. In *Cosmetic Science and Technology*; Sakamoto, K., Lochhead, R.Y., Maibach, H.I., Yamashita, Y., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017; pp. 285–303.
17. Holmes, R.; Kirk, S.; Tronci, G.; Yang, X.; Wood, D. Influence of telopeptides on the structural and physical properties of polymeric and monomeric acid-soluble type I collagen. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2017**, *77*, 823–827. [CrossRef]
18. Daliri, E.B.-M.; Oh, D.H.; Lee, B.H. Bioactive Peptides. *Foods* **2017**, *6*, 32. [CrossRef]
19. Langmaier, F.; Mládek, M.; Kolomazník, K.; Sukop, S. Isolation of elastin and collagen polypeptides from long cattle tendons as raw material for the cosmetic industry. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2002**, *24*, 273–279. [CrossRef]
20. Liu, D.; Nikoo, M.; Boran, G.; Zhou, P.; Regenstein, J.M. Collagen and gelatin. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* **2015**, *6*, 527–557. [CrossRef]
21. Frei, V.; Perrier, E.; Orly, I.; Huc, A.; Augustin, C.; Damour, O. Activation of fibroblast metabolism in a dermal and skin equivalent model: A screening test for activity of peptides. *Int. J. Cosmet. Sci.* **1998**, *20*, 159–173. [CrossRef] [PubMed]
22. Schagen, S.K.; Zampeli, V.A.; Makrantonaki, E.; Zouboulis, C.C. Discovering the link between nutrition and skin aging. *Derm. Endocrinol.* **2012**, *4*, 298–307. [CrossRef] [PubMed]
23. Kligman, A. The future of cosmeceuticals: An interview with Albert Kligman, MD, PhD. Interview by Zoe Diana Draelos. *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg.* **2005**, *31*, 890–891.

24. Wertz, P.W. Lipids and the Permeability and Antimicrobial Barriers of the Skin. *J. Lipids* **2018**, *2018*. [CrossRef] [PubMed]
25. Natarajan, V.T.; Ganju, P.; Ramkumar, A.; Grover, R.; Gokhale, R.S. Multifaceted pathways protect human skin from UV radiation. *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 542–551. [CrossRef] [PubMed]
26. Wertz, P.W. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* **2000**, *208*, 7–11. [CrossRef] [PubMed]
27. Feingold, K.R. Thematic review series: Skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J. Lipid Res.* **2007**, *48*, 2531–2546. [CrossRef]
28. Jones, L.A.; Smith, A.M. Tactile sensory system: Encoding from the periphery to the cortex. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* **2014**, *6*, 279–287. [CrossRef]
29. Benson, H.A. Transdermal drug delivery: Penetration enhancement techniques. *Curr. Drug Deliv.* **2005**, *2*, 23–33. [CrossRef] [PubMed]
30. Barry, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* **2001**, *14*, 101–114. [CrossRef]
31. Mojumdar, E.H.; Pham, Q.D.; Topgaard, D.; Sparr, E. Skin hydration: Interplay between molecular dynamics, structure and water uptake in the stratum corneum. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 15712. [CrossRef] [PubMed]
32. Chvapli, M.; Eckmayer, Z. Role of proteins in cosmetics. *Int. J. Cosmet. Sci.* **1985**, *7*, 41–49. [CrossRef] [PubMed]
33. CIR. 7 Final Report on the Safety Assessment of Hydrolyzed Collagen. Cosmetic Ingredient Review. *J. Am. Coll. Toxicol.* **1985**, *4*, 199–221. [CrossRef]
34. CIR. Annual review of cosmetic ingredient safety assessments-2004/2005. *Int. J. Toxicol.* **2006**, *25*, 1–89. [CrossRef] [PubMed]
35. CIR. *Safety Assessment of Skin and Connective Tissue-Derived Proteins and Peptides as Used in Cosmetics*; Cosmetic Ingredient Review: Washington, DC, USA, 2017; pp. 1–28.
36. Lintner, K. Peptides and proteins. In *Cosmetic Dermatology, Products and Procedures*; Draelos, Z.D., Ed.; Wiley-Blackwell: West Sussex, UK, 2010; pp. 292–301.
37. Ranade, V.V. Drug delivery systems. 6. Transdermal drug delivery. *J. Clin. Pharmacol.* **1991**, *31*, 401–418. [CrossRef] [PubMed]
38. Gorouhi, F.; Maibach, H.I. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2009**, *31*, 327–345. [CrossRef] [PubMed]
39. Zhang, H.; Pan, D.; Dong, Y.; Su, W.; Su, H.; Wei, X.; Yang, C.; Jing, L.; Tang, X.; Li, X.; et al. Transdermal permeation effect of collagen hydrolysates of deer sinew on mouse skin, ex vitro, and antioxidant activity, increased type I collagen secretion of percutaneous proteins in NIH/3T3 cells. *J. Cosmet. Dermatol.* **2019**. [CrossRef]
40. Secchi, G. Role of protein in cosmetics. *Clin. Dermatol.* **2008**, *26*, 321–325. [CrossRef]
41. Sionkowska, A.; Skrzyn´ski, S.; S´miechowski, K.; Kołodziejczak, A. The review of versatile application of collagen. *Polym. Adv. Technol.* **2017**, *28*, 4–9. [CrossRef]
42. Chai, H.J.; Li, J.H.; Huang, H.N.; Li, T.L.; Chan, Y.L.; Shiau, C.Y.; Wu, C.J. Effects of sizes and conformations of fish-scale collagen peptides on facial skin qualities and transdermal penetration efficiency. *J. Biomed. Biotechnol.* **2010**, *2010*, 757301. [CrossRef] [PubMed]
43. Byrne, A.J.; Al-Bader, T.; Kerrigan, D.; Hickey, S.; Laloeuf, A.; Rawlings, A.V. Synergistic action of a triple peptide complex on an essential extra-cellular matrix protein exhibits significant anti-aging benefits. *J. Cosmet. Dermatol.* **2010**, *9*, 108–116. [CrossRef]
44. Trookman, N.S.; Rizer, R.L.; Ford, R.; Ho, E.; Gotz, V. Immediate and Long-term Clinical Benefits of a Topical Treatment for Facial Lines and Wrinkles. *J. Clin. Aesthet. Derm.* **2009**, *2*, 38–43.
45. Swatschek, D.; Schatton, W.; Kellermann, J.; Muller, W.E.; Kreuter, J. Marine sponge collagen: Isolation, characterization and effects on the skin parameters surface-pH, moisture and sebum. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arb. Pharm. Verfahr.* **2002**, *53*, 107–113. [CrossRef]
46. Berardesca, E.; Abril, E.; Serio, M.; Cameli, N. Effects of topical gluco-oligosaccharide and collagen tripeptide F in the treatment of sensitive atopic skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2009**, *31*, 271–277. [CrossRef] [PubMed]
47. Lupo, M.P.; Cole, A.L. Cosmeceutical peptides. *Dermatol. Ther.* **2007**, *20*, 343–349. [CrossRef] [PubMed]
48. Bode, W.; Fernandez-Catalan, C.; Grams, F.; Gomis-Ruth, F.X.; Nagase, H.; Tschesche, H.; Maskos, K. Insights into MMP-TIMP interactions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1999**, *878*, 73–91. [CrossRef]

49. Xhauflaire-Uhoda, E.; Fontaine, K.; Piérard, G.E. Kinetics of moisturizing and firming effects of cosmetic formulations. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2008**, *30*, 131–138. [CrossRef]
50. Sethi, A.; Kaur, T.; Malhotra, S.; Gambhir, M. Moisturizers: The slippery road. *Indian J. Dermatol.* **2016**, *61*, 279–287. [CrossRef] [PubMed]
51. Flynn, T.C.; Petros, J.; Clark, R.E.; Viehman, G.E. Dry skin and moisturizers. *Clin. Dermatol.* **2001**, *19*, 387–392. [CrossRef]
52. Kraft, J.N.; Lynde, C.W. Moisturizers: What they are and a practical approach to product selection. *Ski. Ther. Lett.* **2005**, *10*, 1–8.
53. Spada, F.; Barnes, T.M.; Greive, K.A. Skin hydration is significantly increased by a cream formulated to mimic the skin's own natural moisturizing systems. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2018**, *11*, 491–497. [CrossRef]
54. Ciszek, A. Variability of skin pH after the use of different collagen gels. *J. Cosmet. Dermatol.* **2017**, *16*, 531–536. [CrossRef]
55. Sandilands, A.; Sutherland, C.; Irvine, A.D.; McLean, W.H. Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease. *J. Cell Sci.* **2009**, *122*, 1285–1294. [CrossRef]
56. Zanna, N. Defeating dry skin: Treatments, topical ingredients and the role of nutrition. *J. Aesthet. Nurs.* **2015**, *4*, 478–485. [CrossRef]
57. Duplan, H.; Nocera, T. Skin hydration and hydrating products. *Ann. Dermatol. Venereol.* **2018**, *145*, 376–384. [CrossRef]
58. Gioia, F.; Celleno, L. The dynamics of transepidermal water loss (TEWL) from hydrated skin. *Ski. Res. Technol.* **2002**, *8*, 178–186. [CrossRef]
59. Bernengo, J.-C.; de Rigal, J. Physical Methods to Measure Stratum Corneum Water Content In Vivo. In *Agache's Measuring the Skin: Non-Invasive Investigations, Physiology, Normal Constants*; Humbert, P., Fanian, F., Maibach, H.I., Agache, P., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2017; pp. 299–340.
60. Milani, M.; Sparavigna, A. The 24-hour skin hydration and barrier function effects of a hyaluronic 1%, glycerin 5%, and Centella asiatica stem cells extract moisturizing fluid: An intra-subject, randomized, assessor-blinded study. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2017**, *10*, 311–315. [CrossRef]
61. Voegeli, R.; Gierschendorf, J.; Summers, B.; Rawlings, A.V. Facial skin mapping: From single point bio-instrumental evaluation to continuous visualization of skin hydration, barrier function, skin surface pH, and sebum in different ethnic skin types. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2019**, *41*, 411–424. [CrossRef]
62. Guzmán-Alonso, M.; Cortazár, T.M. Water content at different skin depths and the influence of moisturizing formulations. *Househ. Pers. Care Today* **2016**, *11*, 35–40.
63. Bielfeldt, S.; Schoder, V.; Ely, U.; Van Der Pol, A.; De Sterke, J.; Wilhelm, K.-P. Assessment of human stratum corneum thickness and its barrier properties by in-vivo confocal Raman spectroscopy. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2009**, *31*, 479–480. [CrossRef]
64. Verdier-Sevrain, S.; Bonte, F. Skin hydration: A review on its molecular mechanisms. *J. Cosmet. Dermatol.* **2007**, *6*, 75–82. [CrossRef]
65. Gniadecka, M.; Faurskov Nielsen, O.; Christensen, D.H.; Wulf, H.C. Structure of water, proteins, and lipids in intact human skin, hair, and nail. *J. Investig. Dermatol.* **1998**, *110*, 393–398. [CrossRef]
66. Waller, J.M.; Maibach, H.I. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): Protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Ski. Res. Technol.* **2006**, *12*, 145–154. [CrossRef]
67. Qassem, M.; Kyriacou, P. Review of Modern Techniques for the Assessment of Skin Hydration. *Cosmetics* **2019**, *6*, 19. [CrossRef]
68. Egawa, M. In vivo simultaneous measurement of urea and water in the human stratum corneum by diffuse-reflectance near-infrared spectroscopy. *Ski. Res. Technol.* **2009**, *15*, 195–199. [CrossRef]
69. Wang, H.; Zhang, Q.; Mao, G.; Conroy, O.; Pyatski, Y.; Fevola, M.J.; Cula, G.O.; Maitra, P.; Mendelsohn, R.; Flach, C.R. Novel confocal Raman microscopy method to investigate hydration mechanisms in human skin. *Skin. Res. Technol.* **2019**, *25*, 653–661. [CrossRef] [PubMed]
70. Huang, X.; Yeo, W.H.; Liu, Y.; Rogers, J.A. Epidermal differential impedance sensor for conformal skin

hydration monitoring. *Biointerphases* **2012**, *7*, 52. [CrossRef] [PubMed]
71. Webb, R.C.; Bonifas, A.P.; Behnaz, A.; Zhang, Y.; Yu, K.J.; Cheng, H.; Shi, M.; Bian, Z.; Liu, Z.; Kim, Y.-S.; et al. Ultrathin conformal devices for precise and continuous thermal characterization of human skin. *Nat. Mater.* **2013**, *12*, 938–944. [CrossRef] [PubMed]
72. Krishnan, S.; Shi, Y.; Webb, R.C.; Ma, Y.; Bastien, P.; Crawford, K.E.; Wang, A.; Feng, X.; Manco, M.; Kurniawan, J.; et al. Multimodal epidermal devices for hydration monitoring. *Microsyst. Amp Nanoeng.* **2017**, *3*, 17014. [CrossRef] [PubMed]
73. Woo, Y.-A.; Ahn, J.-W.; Chun, I.-K.; Kim, H.-J. Development of a Method for the Determination of Human Skin Moisture Using a Portable Near-Infrared System. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 4964–4971. [CrossRef] [PubMed]
74. Fluhr, J.W.; Darlenski, R. Transepidermal Water Loss (TEWL). In *Non Invasive Diagnostic Techniques in Clinical Dermatology*; Berardesca, E., Maibach, H.I., Wilhelm, K.-P., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2014; pp. 353–356.
75. Lopez-Alarcon, C.; Denicola, A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta* **2013**, *763*, 1–10. [CrossRef]
76. Hermund, D.B. Antioxidant properties of seaweed-derived substances. In *Bioactive Seaweeds for Food Applications, Natural Ingredients for Healty Diets*; Qin, Y., Ed.; Academic Press: London, UK, 2018; pp. 201–222.
77. Silva, S.; Ferreira, M.; Oliveira, A.S.; Magalhães, C.; Sousa, M.E.; Pinto, M.; Sousa Lobo, J.M.; Almeida, I.F. Evolution of the use of antioxidants in anti-ageing cosmetics. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2019**, *41*, 378–386. [CrossRef]
78. Esfandi, R.; Walters, M.E.; Tsopmo, A. Antioxidant properties and potential mechanisms of hydrolyzed proteins and peptides from cereals. *Heliyon* **2019**, *5*, e01538. [CrossRef] [PubMed]
79. Kim, S.-K.; Wijesekara, I. Development and biological activities of marine-derived bioactive peptides: A review. *J. Funct. Foods* **2010**, *2*, 1–9. [CrossRef]
80. Hettiarachchy, N.S.; Glenn, K.C.; Gnanasambandam, R.; Johnson, M.G. Natural Antioxidant Extract from Fenugreek (Trigonella foenumgraecum) for Ground Beef Patties. *J. Food Sci.* **1996**, *61*, 516–519. [CrossRef]
81. León-López, A.; Fuentes-Jiménez, L.; Hernández-Fuentes, A.D.; Campos-Montiel, R.G.; Aguirre-Álvarez, G. Hydrolysed Collagen from Sheepskins as a Source of Functional Peptides with Antioxidant Activity. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 3931. [CrossRef] [PubMed]
82. Mendis, E.; Rajapakse, N.; Byun, H.G.; Kim, S.K. Investigation of jumbo squid (Dosidicus gigas) skin gelatin peptides for their in vitro antioxidant effects. *Life Sci.* **2005**, *77*, 2166–2178. [CrossRef] [PubMed]
83. Qian, Z.J.; Jung, W.K.; Byun, H.G.; Kim, S.K. Protective effect of an antioxidative peptide purified from gastrointestinal digests of oyster, Crassostrea gigas against free radical induced DNA damage. *Bioresour. Technol.* **2008**, *99*, 3365–3371. [CrossRef] [PubMed]
84. Rajapakse, N.; Mendis, E.; Jung, W.K.; Je, J.Y.; Kim, S.K. Purification of a radical scavenging peptide from fermented mussel sauce and its antioxidant properties. *Food Res. Int.* **2005**, *38*, 175–182. [CrossRef]
85. Kim, S.Y.; Je, J.Y.; Kim, S.K. Purification and characterization of antioxidant peptide from hoki (Johnius belengerii) frame protein by gastrointestinal digestion. *J. Nutr. Biochem.* **2007**, *18*, 31–38. [CrossRef] [PubMed]
86. Je, J.Y.; Qian, Z.J.; Lee, S.H.; Byun, H.G.; Kim, S.K. Purification and antioxidant properties of bigeye tuna (Thunnus obesus) dark muscle peptide on free radical-mediated oxidative systems. *J. Med. Food* **2008**, *11*, 629–637. [CrossRef]
87. Slizyte, R.; Mozuraityte, R.; Martinez-Alvarez, O.; Falch, E.; Fouchereau-Peron, M.; Rustad, T. Functional, bioactive and antioxidative properties of hydrolysates obtained from cod (*Gadus morhua*) backbones. *Process Biochem.* **2009**, *44*, 668–677. [CrossRef]
88. Thinsilakul, Y.; Benjakul, S.; Shahidi, F. Antioxidative activity of protein hydrolysate from round scad muscle using alcalase and flavourzyme. *J. Food Biochem.* **2007**, *31*, 266–287. [CrossRef]
89. Amarowicz, R.; Shahidi, F. Antioxidant activity of peptide fractions of capelin protein hydrolysates. *Food Chem.* **1997**, *58*, 355–359. [CrossRef]
90. Wu, H.C.; Chen, H.M.; Shiau, C.Y. Free amino acids and peptides as related to antioxidant properties in protein hydrolysates of mackerel (*Scomber austriasicus*). *Food Res. Int.* **2003**, *36*, 949–957. [CrossRef]
91. Cho, S.-S.; Hyo-ku, L.; Yeon, Y.C.; Kim, M.J.; Soo, S.E.; Eun-Hwa, S.; Myoung-Gun, C.; Lim, J.D. Isolation and characterization of bioactive peptides from Hwangtae (yellowish dried Alaska pollack) protein hydrolysate. *J. Food Sci. Nutr.* **2008**, *13*, 196–203.

92. Jun, S.-Y.; Park, P.-J.; Jung, W.-K.; Kim, S.-K. Purification and characterization of an antioxidative peptide from enzymatic hydrolysate of yellowfin sole (*Limanda aspera*) frame protein. *Eur. Food Res. Technol.* **2004**, *219*, 20–26.
93. Klompong, V.; Benjakul, S.; Yachai, M.; Visessanguan, W.; Shahidi, F.; Hayes, K.D. Amino acid composition and antioxidative peptides from protein hydrolysates of yellow stripe Trevally (*Selaroides leptolepis*). *J. Food Sci.* **2009**, *74*, C126–C133. [CrossRef] [PubMed]
94. Kim, S.-K.; Wijesekara, I.; Park, E.Y.; Matsumura, Y.; Nakamura, Y.; Sato, K. Proteins and peptides as antioxidants. In *Bioactive Food Proteins and Peptides, Applications in Human Health*; Hettiarachchy, N.S., Sato, K., Marshall, M.R., Kannan, A., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2012; pp. 97–116.
95. Marini, A. Beauty from the inside. Does it really work? *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* **2011**,
62, 614–617. [CrossRef] [PubMed]
96. Draelos, Z.D. Aging skin: The role of diet: Facts and controversies. *Clin. Dermatol.* **2013**, *31*, 701–706. [CrossRef]
97. Taeymans, J.; Clarys, P.; Barel, A.O. Use of Food Supplements as Nutricosmetics in Health and Fitness: A Review. In *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, 4th ed.; Barel, A.O., Paye, M., Maibach, H.I., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2014; pp. 583–596.
98. Iwai, K.; Hasegawa, T.; Taguchi, Y.; Morimatsu, F.; Sato, K.; Nakamura, Y.; Higashi, A.; Kido, Y.; Nakabo, Y.; Ohtsuki, K. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 6531–6536. [CrossRef] [PubMed]
99. Ichikawa, S.; Morifuji, M.; Ohara, H.; Matsumoto, H.; Takeuchi, Y.; Sato, K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2010**, *61*, 52–60. [CrossRef]
100. Ohara, H.; Matsumoto, H.; Ito, K.; Iwai, K.; Sato, K. 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.* **2007**, *55*, 1532–1535. [CrossRef]
101. Yazaki, M.; Ito, Y.; Yamada, M.; Goulas, S.; Teramoto, S.; Nakaya, M.A.; Ohno, S.; Yamaguchi, K. 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.* **2017**, *65*, 2315–2322. [CrossRef] [PubMed]
102. Skov, K.; Oxfeldt, M.; Thogersen, R.; Hansen, M.; Bertram, H.C. Enzymatic Hydrolysis of a Collagen Hydrolysate Enhances Postprandial Absorption Rate-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* **2019**, *11*, 1064. [CrossRef]
103. López-Morales, C.A.; Vázquez-Leyva, S.; Vallejo-Castillo, L.; Carballo-Uicab, G.; Muñoz-García, L.; Herbert-Pucheta, J.E.; Zepeda-Vallejo, L.G.; Velasco-Velázquez, M.; Pavón, L.; Pérez-Tapia, S.M.; et al. Determination of Peptide Profile Consistency and Safety of Collagen Hydrolysates as Quality Attributes.
J. Food Sci. **2019**, *84*, 430–439. [CrossRef] [PubMed]
104. Osawa, Y.; Mizushige, T.; Jinno, S.; Sugihara, F.; Inoue, N.; Tanaka, H.; Kabuyama, Y. Absorption and metabolism of orally administered collagen hydrolysates evaluated by the vascularly perfused rat intestine and liver in situ. *Biomed. Res. (Tokyo Jpn.)* **2018**, *39*, 1–11. [CrossRef] [PubMed]
105. Yamamoto, S.; Hayasaka, F.; Deguchi, K.; Okudera, T.; Furusawa, T.; Sakai, Y. Absorption and plasma kinetics of collagen tripeptide after peroral or intraperitoneal administration in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2015**, *79*, 2026–2033. [CrossRef] [PubMed]
106. Genovese, L.; Corbo, A.; 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. *Ski. Pharmacol. Physiol.* **2017**, *30*, 146–158. [CrossRef]
107. Inoue, N.; Sugihara, F.; Wang, X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study.
J. Sci. Food Agric. **2016**, *96*, 4077–4081. [CrossRef]
108. Sugihara, F.; Inoue, N. Clinical effects of collagen hydrolysates ingestion on UV-induced pigmented spots of human skin: A preliminary study. *Health Sci.* **2012**, *28*, 153–156.
109. Ito, N.; Seki, S.; Ueda, F. Effects of Composite Supplement Containing Collagen Peptide and Ornithine on
Skin Conditions and Plasma IGF-1 Levels-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mar Drugs*
2018, *16*, 482. [CrossRef] [PubMed]
110. Matsumoto, H. Clinical effects of fish type I collagen hydrolysate on skin properties. *ITE Lett. Batter. New Technol. Med.* **2006**, *7*, 386–390.

111. Schwartz, S.R.; Park, J. Ingestion of BioCell Collagen®, a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract;
enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. *Clin. Interv. Aging* **2012**, *7*, 267–273. [PubMed]
112. Petersen Vitello Kalil, C.L.; Campos, V.; Cignachi, S.; Favaro Izidoro, J.; Prieto Herman Reinehr, C.; Chaves, C. Evaluation of cutaneous rejuvenation associated with the use of ortho-silicic acid stabilized by hydrolyzed marine collagen. *J. Cosmet. Dermatol.* **2018**, *17*, 814–820. [CrossRef] [PubMed]
113. Tanaka, M.; Koyama, Y.; Nomura, Y. Effects of collagen peptide ingestion on UV-B-induced skin damage.
Biosci. Biotechnol. Biochem. **2009**, *73*, 930–932. [CrossRef] [PubMed]
114. Gui, M.; Kan, J.; Qu, D.; Chen, Y.; Luo, R.; Liu, Y.; Du, J. Instrumental Evaluation of the Depigmenting Efficacy of an Oral Supplementation Containing Peptides and Chrysanthemum Extract for the Treatment of Melasma. *Cosmetics* **2017**, *4*, 42. [CrossRef]
115. Lee, H.-J.; Jang, H.-L.; Ahn, D.-K.; Kim, H.-J.; Jeon, H.Y.; Seo, D.B.; Lee, J.-H.; Choi, J.K.; Kang, S.-S. Orally administered collagen peptide protects against UVB-induced skin aging through the absorption of dipeptide forms, Gly-Pro and Pro-Hyp. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2019**, *83*, 1146–1156. [CrossRef] [PubMed]
116. Fisher, G.J.; Varani, J.; Voorhees, J.J. Looking older: Fibroblast collapse and therapeutic implications.
Arch. Dermatol. **2008**, *144*, 666–672. [CrossRef] [PubMed]
117. Edgar, S.; Hopley, B.; Genovese, L.; Sibilla, S.; Laight, D.; Shute, J. Effects of collagen-derived bioactive peptides and natural antioxidant compounds on proliferation and matrix protein synthesis by cultured normal human dermal fibroblasts. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 10474. [CrossRef] [PubMed]
118. Rippa, A.L.; Kalabusheva, E.P.; Vorotelyak, E.A. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*
2019, *8*, 607. [CrossRef] [PubMed]
119. Asai, T.T.; Oikawa, F.; Yoshikawa, K.; Inoue, N.; Sato, K. Food-Derived Collagen Peptides, Prolyl-Hydroxyproline (Pro-Hyp), and Hydroxyprolyl-Glycine (Hyp-Gly) Enhance Growth of Primary Cultured Mouse Skin Fibroblast Using Fetal Bovine Serum Free from Hydroxyprolyl Peptide. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *21*, 229. [CrossRef]
120. Marcos-Garcés, V.; Molina Aguilar, P.; Bea Serrano, C.; García Bustos, V.; Benavent Seguí, J.; Ferrández Izquierdo, A.; Ruiz-Saurí, A. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing—A morphometric and comparative study. *J. Anat.* **2014**, *225*, 98–108. [CrossRef]
121. Proksch, E.; Schunck, M.; Zague, V.; Segger, D.; Degwert, J.; Oesser, S. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Ski. Pharmacol. Physiol.* **2014**, *27*, 113–119. [CrossRef] [PubMed]
122. Kielty, C.M.; Sherratt, M.J.; Shuttleworth, C.A. Elastic fibres. *J. Cell Sci.* **2002**, *115*, 2817–2828. [PubMed]
123. Zague, V.; de Freitas, V.; da Costa Rosa, M.; de Castro, G.A.; Jaeger, R.G.; Machado-Santelli, G.M. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity.
J. Med. Food **2011**, *14*, 618–624. [CrossRef] [PubMed]
124. Liang, J.; Pei, X.; Zhang, Z.; Wang, N.; Wang, J.; Li, Y. The protective effects of long-term oral administration of marine collagen hydrolysate from chum salmon on collagen matrix homeostasis in the chronological aged skin of Sprague-Dawley male rats. *J. Food Sci.* **2010**, *75*, H230–H238. [CrossRef] [PubMed]
125. Liu, Z.; Li, Y.; Song, H.; He, J.; Li, G.; Zheng, Y.; Li, B. Collagen peptides promote photoaging skin cell repair by activating the TGF-beta/Smad pathway and depressing collagen degradation. *Food Funct.* **2019**, *10*, 6121–6134. [CrossRef]
126. Borumand, M.; Sibilla, S. Daily consumption of the collagen supplement Pure Gold Collagen® reduces
visible signs of aging. *Clin. Interv. Aging* **2014**, *9*, 1747–1758. [CrossRef]
127. Asserin, J.; Lati, E.; Shioya, T.; Prawitt, J. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: Evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *J. Cosmet. Dermatol.* **2015**, *14*, 291–301. [CrossRef]
128. Maia Campos, P.; Melo, M.O.; Siqueira Cesar, F.C. Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. *J. Cosmet. Dermatol.* **2019**, *18*, 1693–1699. [CrossRef]

© 2020 для авторов. Лицензиат MDPI, Базель, Швейцария. Эта статья является статьей открытого доступа, распространяемой в соответствии

с условиями лицензии Creative Commons Attribution (CC BY)
(http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).