

Гюнтер Нина Александровна,
доктор медицинских наук, доцент,
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»

Копейкина Дарья Алексеевна,
Студентка лечебного факультета,
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»

Леднева Анна Андреевна,
Студентка лечебного факультета,
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»

Переверзев Владимир Юрьевич,
канд. пед. наук, доцент,
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»

Багирян Тамара Грантовна,
Студентка лечебного факультета,
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОРСКОГО КОЛЛАГЕНА В МЕДИЦИНЕ И КОСМЕТОЛОГИИ

Аннотация: Морской коллаген может быть эффективно использован в фармацевтической и косметической промышленности. Морской коллаген является универсальным соединением, способным заживлять повреждения кожи, замедлять естественные процессы старения человека. В этой статье мы рассматриваем преимущества морского коллагена перед коллагенами животного происхождения.

Abstract: Marine collagen can be effectively used in the pharmaceutical and cosmetic industries. Marine collagen is a universal compound capable of healing skin damage and slowing down the natural processes of human aging. In this article, we look at the advantages of marine collagen over animal-derived collagens.

Ключевые слова: морской коллаген; заживление ран; коллагеновые пептиды; антивозрастная терапия.

Keywords: marine collagen; wound healing; collagen peptides; anti-aging therapy.

Внеклеточный матрикс (ВКМ) играет важную роль в физической целостности клеток, он участвует в клеточной пролиферации, дифференцировке, миграции и адгезии [1,2]. Коллаген является основным структурным белком во внеклеточном матриксе и соединительной ткани животных. У млекопитающих коллагеновый белок очень распространен и в основном локализован в ВКМ волокнистых соединительных тканей, таких как сухожилия и кожа [3]. Он играет структурную роль, поддерживает формирование, прочности на растяжение и гибкость соединений. Коллаген типов I, II, III, V и XI способны образовывать фибриллы, которые поддерживают устойчивость к механическим нагрузкам в соединительных тканях. I-ый тип коллагена является наиболее распространенной формой и в основном присутствует в сухожилиях и коже [4,5].

Коллаген, в том числе морской коллаген, имеет множество биомедицинских применений: заживление ран, регенерация костей, тканей и доставки лекарств (рис. 1) [6]. Его



доступность и биосовместимость делают его полезным биоматериалом в нескольких областях. Коллаген состоит из трех полипептидных альфа-цепей, и эта трехмерная структура способна противостоять механическому стрессу и поддерживать рост клеток [7].

Морские организмы, такие как рыба, медузы, губки и другие беспозвоночные, являются эффективным источником коллагена. Рыбья чешуя обычно используется для извлечения коллагена I типа [8]. Альтернативный источник коллагена, крупный рогатый скот, представляет риск развития губчатой энцефалопатии. Морские же источники коллагена более безопасны.

Заживление ран на коже занимает много времени, и часто они заживают не полностью. Морской коллаген, выделенный из таких организмов, как рыбы, медузы и губки, был задействован в нескольких исследованиях, в которых было отмечено увеличение скорости заживления ран [9,10]. При этом были отмечены усиленная миграция фибробластов и кератиноцитов, васкуляризация и рост эпидермиса. Было показано, что в дополнение к ускорению заживления ран, морской коллаген также обладает омолаживающими свойствами, замедляя процесс старения у мышей. У людей морской коллаген уменьшает морщины, повышает эластичность кожи и улучшает общую структуру и внешний вид кожи. Кроме того, было показано способность коллагена к регенерации кости при остеопорозе в менопаузе у крыс. Морской коллаген способен увеличивает минеральную плотность костной ткани и активность остеобластов, оказывает защитное действие против дегенерации костей. Показано, что коллаген индуцирует хондрогенную дифференцировку и предотвращает развитие остеоартрита [11,12].

Эпидермис нашей кожи является наиболее важным врожденным защитным барьером от всех патогенов и играет значительную роль в тканевом гомеостазе [13]. Повреждения кожи трудно поддаются лечению, но становятся все более распространенными в результате ожогов, инфекций, рубцевания, генетических нарушений и других заболеваний. Лечение направлено на восстановление целостности ткани, подавление воспаления, усиление клеточного деления, дифференцировки и васкуляризация. Доказано, что морской коллаген является эффективным биоматериалом для заживления ран. Коллаген может быть использован в различных рецептурах, таких как использование коллагеновых пептидов и гидроксилатов.

Пептиды морского коллагена получают из коллагена путем как химического, так и ферментативного гидролиза. У пептидов меньшая молекулярная масса, что увеличивает их растворимость в воде, делая их более усваиваемыми [14]. При использовании пептидов морского коллагена, выделенных из кожи тилапии, раненые кролики, получавшие коллаген, заживали значительно быстрее по сравнению с контрольной группой.

Пероральное введение коллагеновых пептидов раненым крысам значительно увеличивало скорость выздоровления по сравнению с контрольными группами. Было показано, что уровень гидроксипролина, который способствует отложению коллагена и, следовательно, заживлению, со временем повышался в группе, получавшей коллаген [15].

Пептиды морского коллагена, выделенные из кожи лосося, значительно увеличивают прочность кожных ран на растяжение у крыс. Улучшение зависело от дозы коллагеновых пептидов и времени после кесарева сечения [16]. Гистологический анализ выявил улучшение васкуляризации, эпителизации и инфильтрации фибробластов в группах, получавших коллаген. Отложение коллагена является важной частью восстановления после повреждений кожи и развития грануляционной ткани.

В исследовании [17] использовали выделенные из морской губки *Chondrosia reniformis* и очищенные гидроксилаты морского коллагена. Применяя скретч-анализ *in vitro*, они добавляли 50 мкг/мл пептидных фракций коллагена и анализировали клетки через 0, 6, 24 и 30 ч после введения. По сравнению с контрольными группами, обработанные клетки демонстрировали миграцию и пролиферацию фибробластов и кератиноцитов, увеличивая при



этом закрытие раневых щелей как дермальными, так и эпидермальными клетками. Эти результаты свидетельствуют о ранозаживляющих свойствах гидроксилатов морского коллагена, выделенных из *S. reniformis*. Аналогичным образом, гидролизированный пептидный коллаген, выделенный и очищенный из медузы *Rhopilema esculentum*, продемонстрировал ранозаживляющую активность как *in vitro*, так и *in vivo*. Анализ заживления царапин показал, что в группах, получавших коллагеновый пептид, увеличивалась миграция клеток и закрытие раны в зависимости от дозы через 18, 36 и 48 часов после обработки.

Вирурадж и др. выделили астаксантин (антиоксидантное и противовоспалительное соединение), а также растворимый в кислоте и пепсине коллаген из кальмара *Doryteuthis singhalensis* [21]. Раненых крыс обрабатывали комбинацией астаксантина и коллагена. При этом наблюдалась более быстрое заживление ран по сравнению с ранами, обработанными физиологическим раствором. Исследование также показало, что группы, получавшие коллаген, имели повышенную эпителизацию, ангиогенез, ороговение и наличие коллагеновых волокон, которые в совокупности способствуют заживлению ран.

Чен и др [19] выделили коллаген из кожи морской тилапии и коллагеновых нановолокон кожи крупного рогатого скота и показали, что обработанные коллагеном крысы имели более высокие показатели заживления ран. Кроме того, исследование показало, что гидроксипролин, компонент коллагена, играет важную роль в скорости заживления ран, способствуя повторной эпителизации. В группах, получавших коллаген, было больше фибробластов, больше васкуляризации, меньше воспаления и больше коллагеновых волокон, чем в контрольных группах.

Были проведены исследования на более крупных животных, таких как овцы, чтобы проиллюстрировать влияние коллагена на заживление ран. Melotti и соавт. изготовили кожеподобные каркасы (CBSS – collagen-based skin-like scaffolds) на основе коллагена, выделенного из пищевых отходов морского ежа [6], и применили их для лечения кожных ран у овец. Они показали, что раны, обработанные CBSS, заживали гораздо быстрее, чем в контрольных группах. Эти результаты указывают на то, что коллаген является перспективным биоматериалом для заживления ран и регенерации кожи.

Биомедицинское применение коллагена с целью регенерации кожи также широко распространено в антивозрастной косметологической медицине. Как известно, эластичность, механическая прочность и общая структура кожи в основном поддерживаются волокнами коллагена и эластина. Синтез коллагена снижается с возрастом, что приводит к старению кожи. Пищевые соединения растительного происхождения ограничены в своей эффективности, так как у них низкая биодоступность через кишечный барьер и высокая скорость метаболизма. С другой стороны морской коллаген и коллагеновые пептиды обладают высокой биодоступностью, эффективностью и благоприятным профилем безопасности [18]. Это исследование продемонстрировано, что пищевые добавки с пептидом коллагена и орнитинном, полученным из рыбы, значительно уменьшали трансэпидермальную потерю воды и количество пор кожи, а также повышали эластичность кожи в экспериментальных группах.

Алвес и соавт. продемонстрировали, что коллаген I типа, выделенный из шкурок лосося и трески, не вызывает раздражения кожи человека [22]. В исследовании в качестве маркеров воспаления и раздражения использовались цитокины (интерлейкин IL-6 и IL-8), и было отмечено, что высвобождения цитокинов после введения коллагена не происходило. Кроме того, коллаген богат аминокислотами (глицином, пролином и гидроксипролином), которые способствуют стабильности коллагена и его способности выдерживать высокие температуры благодаря большому количеству водородных связей. Коллаген также способен удерживать значительное количество воды, что важно для его использования в косметических средствах.



Эванс и др. провели рандомизированное и тройное слепое клиническое исследование на женщинах в возрасте 45-60 лет, чтобы продемонстрировать влияние коллагена из пресноводной рыбы на морщинистую кожу и ее эластичность [20]. Было обнаружено, что при обработке коллагеном плотность и распространение коллагеновых волокон I и III типов улучшают структуру эпидермиса и дермы.

Свободные радикалы и окисляющие вещества повреждают клеточные мембраны, ДНК и макромолекулы клеток кожи, что приводит к старению кожи. Результаты целого ряда исследований показали, что морской коллаген имеет ярко выраженные антиоксидантные свойства. Морской коллаген является перспективным комплексным средством в борьбе со старением кожи.

Коллаген из морских ресурсов имеет ряд преимуществ перед коллагеном, полученным из наземных животных и растений. Они не только легкодоступны, но малотоксичны при эффективных дозах. Рыбья кожа, кости и чешуя являются источниками коллагена, который находит широкое применение при заживлении ран, в борьбе со старением кожи и регенерации тканей.

Список литературы:

1. Rahman, M.A. Collagen of Extracellular Matrix from Marine Invertebrates and Its Medical Applications. *Mar. Drugs* 2019, 17, 118.
2. Rodriguez-Pascual, F.; Slatter, D.A. Collagen Cross-Linking: Insights on the Evolution of Metazoan Extracellular Matrix. *Sci. Rep.* 2016, 6, 37374.
3. Hahn, M.S.; Kobler, J.B.; Zeitels, S.M.; Langer, R. Quantitative and Comparative Studies of the Vocal Fold Extracellular Matrix II: Collagen. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2006, 115, 225–232.
4. Chowdhury, S.R.; Mh Busra, M.F.; Lokanathan, Y.; Ng, M.H.; Law, J.X.; Cletus, U.C.; Binti Haji Idrus, R. Collagen Type I: A Versatile Biomaterial. In *Novel Biomaterials for Regenerative Medicine*;
5. Chun, H.J., Park, K., Kim, C.-H., Khang, G., Eds.; *Advances in Experimental Medicine and Biology*; Springer: Singapore, 2018; Volume 1077, pp. 389–414. ISBN 9789811309465.
6. Nicol, L.; Morar, P.; Wang, Y.; Henriksen, K.; Sun, S.; Karsdal, M.; Smith, R.; Nagamani, S.C.S.; Shapiro, J.; Lee, B.; et al. Alterations in Non-Type I Collagen Biomarkers in Osteogenesis Imperfecta. *Bone* 2019, 120, 70–74.
7. Ferrario, C.; Rusconi, F.; Pulaj, A.; Macchi, R.; Landini, P.; Paroni, M.; Colombo, G.; Martinello, T.; Melotti, L.; Gomiero, C.; et al. From Food Waste to Innovative Biomaterial: Sea Urchin-Derived Collagen for Applications in Skin Regenerative Medicine. *Mar. Drugs* 2020, 18, 414.
8. Boudko, S.P.; Sasaki, T.; Engel, J.; Lerch, T.F.; Nix, J.; Chapman, M.S.; Bächinger, H.P. Crystal Structure of Human Collagen XVIII Trimerization Domain: A Novel Collagen Trimerization Fold. *J. Mol. Biol.* 2009, 392, 787–802.
9. Hou, Y.; Shavandi, A.; Carne, A.; Bekhit, A.A.; Ng, T.B.; Cheung, R.C.F.; Bekhit, A.E.A. Marine Shells: Potential Opportunities for Extraction of Functional and Health-Promoting Materials. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 2016, 46, 1047–1116.
10. Sampath Kumar, N.S.; Nazeer, R.A.; Jaiganesh, R. Wound Healing Properties of Collagen from the Bone of Two Marine Fishes. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2012, 18, 185–192.
11. Zhou, T.; Wang, N.; Xue, Y.; Ding, T.; Liu, X.; Mo, X.; Sun, J. Electrospun Tilapia Collagen Nanofibers Accelerating Wound Healing via Inducing Keratinocytes Proliferation and Differentiation. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2016, 143, 415–422.
12. Hsu, H.-H.; Uemura, T.; Yamaguchi, I.; Ikoma, T.; Tanaka, J. Chondrogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells on Fish Scale Collagen. *J. Biosci. Bioeng.* 2016, 122, 219–225.



13. Bourdon, B.; Contentin, R.; Cassé, F.; Maspimby, C.; Oddoux, S.; Noël, A.; Legendre, F.; Gruchy, N.; Galéra, P. Marine Collagen Hydrolysates Downregulate the Synthesis of Pro-Catabolic and Pro-Inflammatory Markers of Osteoarthritis and Favor Collagen Production and Metabolic Activity in Equine Articular Chondrocyte Organoids. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 580.
14. Elias, P.M. The Skin Barrier as an Innate Immune Element. *Semin. Immunopathol.* 2007, 29, 3–14.
15. León-López, A.; Morales-Peñaloza, A.; Martínez-Juárez, V.M.; Vargas-Torres, A.; Zeugolis, D.I.; Aguirre-Álvarez, G. Hydrolyzed Collagen—Sources and Applications. *Molecules* 2019, 24, 4031.
16. Yang, T.; Zhang, K.; Li, B.; Hou, H. Effects of Oral Administration of Peptides with Low Molecular Weight from Alaska Pollock (*Theragra Chalcogramma*) on Cutaneous Wound Healing. *J. Funct. Foods* 2018, 48, 682–691.
17. Chen, J.; Gao, K.; Liu, S.; Wang, S.; Elango, J.; Bao, B.; Dong, J.; Liu, N.; Wu, W. Fish Collagen Surgical Compress Repairing Characteristics on Wound Healing Process In Vivo. *Mar. Drugs* 2019, 17, 33.
18. Felician, F.F.; Yu, R.-H.; Li, M.-Z.; Li, C.-J.; Chen, H.-Q.; Jiang, Y.; Tang, T.; Qi, W.-Y.; Xu, H.-M. The Wound Healing Potential of Collagen Peptides Derived from the Jellyfish *Rhopilema Esculentum*. *Chin. J. Traumatol.* 2019, 22, 12–20.
19. Chen, J.; Gao, K.; Liu, S.; Wang, S.; Elango, J.; Bao, B.; Dong, J.; Liu, N.; Wu, W. Fish Collagen Surgical Compress Repairing Characteristics on Wound Healing Process In Vivo. *Mar. Drugs* 2019, 17, 33.
20. Evans, M.; Lewis, E.D.; Zakaria, N.; Pelipyagina, T.; Guthrie, N. A Randomized, Triple-blind, Placebo-controlled, Parallel Study to Evaluate the Efficacy of a Freshwater Marine Collagen on Skin Wrinkles and Elasticity. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021, 20, 825–834.
21. Veeruraj, A.; Liu, L.; Zheng, J.; Wu, J.; Arumugam, M. Evaluation of Astaxanthin Incorporated Collagen Film Developed from the Outer Skin Waste of Squid *Doryteuthis Singhalensis* for Wound Healing and Tissue Regenerative Applications. *Mater. Sci. Eng. C* 2019, 95, 29–42.
22. Alves, A.; Marques, A.; Martins, E.; Silva, T.; Reis, R. Cosmetic Potential of Marine Fish Skin Collagen. *Cosmetics* 2017, 4, 39.

