

УДК: 615.36

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

**Пакина Виктория Анатольевна,**  
к.м.н., доцент,  
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»

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

**Свижевская Юлия Анатольевна,**  
Студентка лечебного факультета,  
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»

## ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ THE USE OF COLLAGEN IN MODERN MEDICINE

**Аннотация:** Коллагеновые материалы широко применяются в медицине благодаря их оптимальным манипуляционным характеристикам, биосовместимости, управляемой биодegradации, способности образовывать комплексы с лекарственными препаратами и стимулировать регенерацию.

Разнообразие доступных медицинских продуктов на основе коллагена и появление новых коллагеновых изделий свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований.

**Abstract:** Collagen materials are widely used in medicine due to their optimal manipulation characteristics, biocompatibility, controlled biodegradation, ability to form complexes with drugs and stimulate regeneration.

The variety of available medical products based on collagen and the emergence of new collagen products indicate the prospects for further research.

**Ключевые слова:** коллаген, коллагеновые препараты, производство коллагена, рыбий коллаген, коллаген и косметология, коллаген и хирургия.

**Keywords:** collagen, collagen preparations, collagen production, fish collagen, collagen and cosmetology, collagen and surgery.

Целью данной статьи провести обзор научной литературы в области использования в современной медицинской практике коллагена – белков соединительной ткани. Показать полифункциональность и необходимость применения в различных областях медицинской деятельности.

**Введение.** Данный обзор включает информацию об улучшении состояния здоровья пациентов, получающих медицинские услуги, связанные с применением коллагена при различных патологических состояниях.

Актуальность использования коллагена не вызывает сомнений, так как по своей природе коллаген – белок соединительной ткани. Когда коллаген впервые был охарактеризован как «компонент соединительной ткани, который дает желатин при кипении», греческое слово «коллаген» (клей) и французское слово «коллаген» использовались для описания клеящего ингредиента соединительной ткани [1].

Белки соединительной ткани в последнее время рассматриваются как ценные источники пищевых волокон.



Уникальные физико-химические характеристики, присущие белкам, позволяют использовать коллаген в различных направлениях деятельности человека.

В организме человека функционирует около 50.000 видов различных белков, которые выполняют, очевидно, столько же разнообразных функций.

Многообразие функций белков, их видовые и иммунные свойства объясняются последовательностью расположения в полипептидной цепи и количеством 20 протеиногенных аминокислот.

Аминокислоты несут информацию о структуре белка и определяют его функцию.

**Производство коллагеновых изделий медицинского назначения.** Основным источником коллагеновых пептидов являются бычья кожа, кости, свиная кожа или рыбы кости и рыба кожа. Морские источники являются альтернативой бычьим или свиным и не связаны с прионами, ассоциируемыми с риском развития бычьей губчатой энцефалопатии (BSE) [2].

Гидролизаты коллагена производятся в контролируемом процессе гидролиза для получения растворимых пептидов. Сначала сырье промывается, гомогенизируют и деминерализуют разбавленной минеральной кислотой или щелочью. Затем сырье экстрагируется в несколько этапов теплой водой. Дальнейшая ферментативная деградация желатина приводит к получению конечного продукта – гидролизата коллагена.

Клементе [3] представил ферментативный гидролиз, как наиболее подходящий метод получения индивидуальных пептидов.

Гидролизаты коллагена отличаются друг от друга по молекулярной массе пептидов, в основном их молекулярная масса колеблется от 2 до 6 кДа [4]. Его молекулярная масса меньше, чем средняя молекулярная масса пептидов. После очистки продукт концентрируют и сушат.

Наиболее распространенные процедуры после сушки связаны с контролем молекулярного размера и устранением или уменьшением горечи в полученных гидролизатах. Для эффективного удаления остаточных высокомолекулярных пептидов и белков или снижения содержания антигенов в гипоаллергенных формулах используется ультрафильтрация.

Коллаген имеет большое значение в структуре различных тканей организма. Коллагеновые волокна придают механическую твердость костям, зубам, поддерживают работу сердца, укрепляют ногти и волосы, улучшают состояние кожи и способствуют регенеративным процессам.

Для усвоения коллагена, который составляет около 30% белковой массы организма, необходимы витамины В, С, Е, А и др. Расположение коллагеновых волокон варьируется в зависимости от ткани, из которой они получены. Волокна сухожилий расположены в параллельных связках, в то время как волокна кожи разбросаны по всей поверхности [5].

### **Применение коллагена в медицине**

За годы научно-практических исследований было разработано и использовано множество коллагеновых препаратов, материалов и изделий медицинского назначения: раневые покрытия для лечения ран, трофических язв, ожогов, пролежней; средства для местного гемостатического применения и закрытия ран внутренних органов, остеопластические и хондропластические материалы, ускоряющие регенерацию костной и хрящевой ткани, в том числе при остеомиелите; пластические материалы для лечения пародонтоза и гингивита в стоматологии; коллагеновые пленки для пластики барабанной перепонки в отоларингологии; пластические материалы для кишечных анастомозов; антикоагулянтные и антибактериальные коллагенсодержащие сосудистые протезы; материалы для временной окклюзии бронхов при стафилококковой деструкции легких; хирургического лечения миопии и глаукомы; биопластыри для обработки и лечения бытовых микротравм и другие коллагеновые материалы. Широкий спектр практического применения коллагена позволил сформулировать понятие «коллагено-пластика», как нового направления в хирургии (см. рис.1).



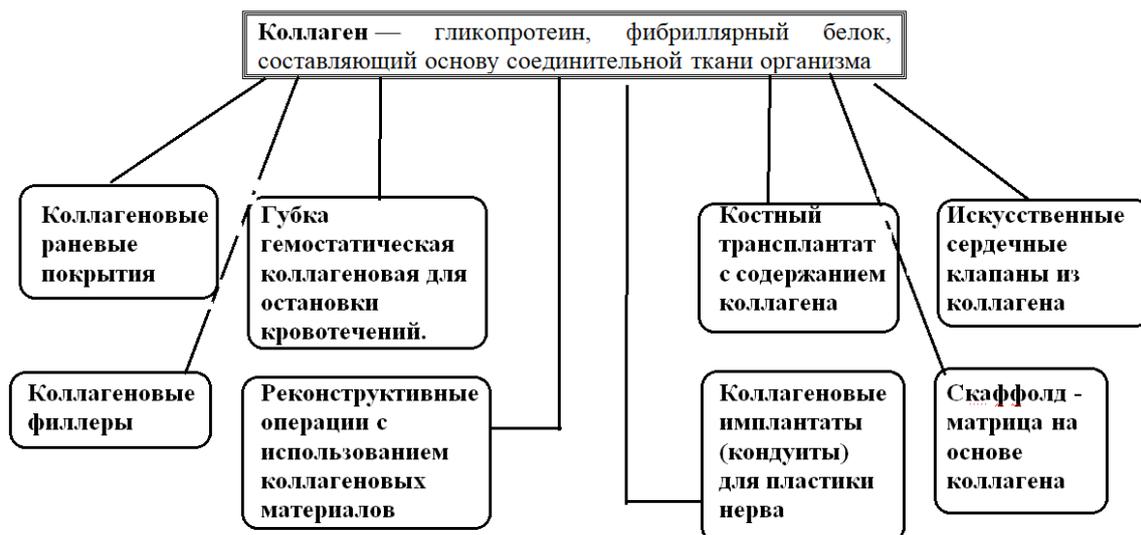


Рисунок 1. Основные применения препаратов на основе коллагена в медицинской деятельности.

Одним из основных методов коррекции возрастных изменений в косметологии является применение препаратов на основе коллагена.

Старение кожи характеризуется обезвоживанием, потерей эластичности и наличием морщин. Тема старения кожи привлекает значительное внимание пациентов и косметологов из-за все более высоких стандартов красоты. Психосоциальные последствия старения кожи увеличивают потребность в эффективных вмешательствах [6]. В связи с этими растущими потребностями, инъекционные методы введения коллагена и использование нутрицевтических препаратов в качестве добавок увеличилось в последние годы [7].

Добавки коллагена, особенно те, которые содержат гидролизованные пептиды коллагена, оказались безопасными и экономически эффективными. Кроме того, коллагеновые добавки имеют преимущество в том, что их можно принимать перорально, что позволяет легко включать их в повседневную жизнь [8].

Гидролизованный коллаген (НС) является самым популярным и перспективным антивозрастным нутрицевтиком для кожи.

При внутридермальном введении ретикулированной гиалуроновой кислоты с коллагеном происходит стимуляция синтеза коллагена I и III типов за счет изменения формы фибробластов. В результате улучшается качество кожи и уменьшается количество мелких морщин [9].

Включение в состав коллагеновых повязок антисептиков и антибиотиков сделало их применение исключительно эффективным при лечении гнойных ран, ожогов, трофических язв и пролежней.

В зарубежной литературе сообщения об исследованиях о применении коллагена в медицине появились в конце 50-х годов прошлого столетия после открытия методов солубилизации коллагена дермы шкуры быков. В 1959 году впервые для лечения ран были применены пленки, реконструированные из раствора коллагена [10]. Вследствие этого, ряд исследований в эксперименте и клинике показали эффективность использования пленочных материалов из коллагена бычьей кожи при лечении ран кожи и внутренних органов [11–14].

Для лечения отдельных патологий были разработаны комбинированные повязки из коллагена и других полимерных материалов. Так, повязки из коллагена и окисленной регенерированной целлюлозы обеспечивают физиологическую влажную среду на поверхности раны, так необходимую при лечении диабетической стопы [15].



К современным коллагеновым материалам для пластики ран относят «аналоги живой кожи» – коллагеновые повязки с фибробластами, выращенными в лаборатории [16]. Конкуренцию им составляют препараты криоконсервированной трупной человеческой кожи, в которых сохранены все клеточные элементы, включая фибробласты и кератиноциты. Такие повязки обеспечивают скорейшее заживление ран кожи, которое ассоциируют с высоким содержанием факторов роста и нативной архитектоникой экстрацеллюлярного матрикса имплантатов. Тем не менее, требуются дополнительные исследования для доказательства безопасности и эффективности их применения [17].

Гели на основе коллагена широко применяются в качестве наполнителей (филлеров). Инъекции раствора коллагена проводят во многие анатомические структуры организма. Введение филлера в стенку уретры создает необходимые условия для лечения синдрома недержания мочи. Введение коллагенового филлера является альтернативой открытой хирургической операции и имеет сопоставимую успешность, возвращая контроль над мочеиспусканием у 50–60% пациентов [18].

Для смыкания голосовой щели и улучшения качества голоса филлерные материалы вводятся в стенку голосовых складок с целью повышения их вязкоэластичности. Эта минимально инвазивная хирургическая техника вошла в практику более 30 лет назад и показана большинству пациентов с малой степенью недостаточности гортани [19].

Гемостатические пластыри на коллагеновой основе широко применяются в хирургической практике. Топический гемостаз обеспечивается добавлением на поверхности пластырей факторов свертывания – фибриногена и тромбина. А сам коллаген способен напрямую агрегировать тромбоциты.

Хирургические пластыри много лет используются хирургами и доказали свою эффективность. Они характеризуются быстро развивающимся гемостатическим действием и безопасностью [20].

Нейрохирурги применили коллагеновый имплантат для реконструкции твердой мозговой оболочки у пациентов с дегенеративными, травматическими и опухолевыми изменениями спинного мозга. Потеря спинномозговой жидкости была устранена у 95% пациентов [21].

В стоматологии при имплантациях зубных протезов и восстановлении костных дефектов используются коллагеновые мембраны, обеспечивающие необходимые условия для костной регенерации. Эти мембраны различаются пористостью структуры, источником и модификацией коллагена. Длительно абсорбирующиеся (3–6 месяцев) коллагеновые мембраны ограничивают прорастание эпителия и мягких тканей в участок повреждения.

Отмечается преимущество коллагеновых имплантатов перед синтетическими полимерами – их иммунологическая инертность [22].

**Заключение.** Принимая во внимание, что коллаген является основным структурным белком кожи, костей, хрящей, связок, сухожилий, проведён общий обзор по применению препаратов на основе коллагена в различных областях медицинской деятельности.

Разнообразие доступных медицинских продуктов на основе коллагена и появление новых коллагеновых изделий свидетельствуют о живом интересе к этому биоматериалу со стороны медицинского сообщества, и, следовательно, и перспективности дальнейших исследований.

За пятьдесят лет научно-практических исследований было разработано и использовано множество коллагеновых препаратов, материалов и изделий медицинского назначения.

Наконец, такие свойства, как отличная биоразлагаемость, низкая иммуногенность и возможности для крупномасштабного производства, делают их интересными соединениями для широкого промышленного применения в пищевой промышленности, косметической промышленности или медицине.



*Список литературы:*

1. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад о старении и здоровье. Всемирная организация здравоохранения; Женева, Швейцария: 2015.
2. Karim A.A., Bhat R.: Fish gelatin: properties, challenges, and prospects as an alternative to mammalian gelatins. *Food Hydroc.* 23, 563-576, (2009).
3. Clemente A.: Enzymatic protein hydrolysates in human nutrition. *Trends Food Sci. Techn.* 11, 254-262, (2000).
4. Moskowitz R.W.: Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 30, 87-99, (2000).
5. Молекулярные механизмы кожных подходов к старению и антивозрастных подходов. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, Park KC. *Int J Mol Sci.* 2019;20 [Бизнес].
6. Honigman R., Castle D.J. Aging and cosmetic enhancement. *Clin. Interv. Aging.* 2006;1:115–119. doi: 10.2147/ciia.2006.1.2.115.
7. Lordan R. Dietary supplements and nutraceuticals market growth during the coronavirus pandemic—Implications for consumers and regulatory oversight. *PharmaNutrition.* 2021;18:100282. doi: 10.1016/j.phanu.2021.100282.
8. 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. doi: 10.3390/molecules24224031.
9. Roy B., Yuan L., Lee Y. et al. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117 (19):10131–10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117.
10. McBride C.M., Healey J.E. Jr., Butler J.J., White E.C. Use of collagen cloth for repair of tissue defects. *Surg forum.* 1964; 15: 70–1.
11. Abbenhaus J.I., Donald P. The use of collagen grafts for replacement of major skin loss. *Laryngoscope.* 1971; 81 (10): 1650–1. [https://doi.org/ 10.1288/00005537-197110000-00010](https://doi.org/10.1288/00005537-197110000-00010)
12. Wanke M., Collins R.L., Hartmann R., et al. Strukturabhängige Wundheilung bei temporärem Hautersatz mit Kollagen-Schaum- folien [Structure dependent wound healing with temporary skin substitute of collagen foam film]. *Frankf Z Pathol.* 1967; 77 (2): 125–34.
13. Morgenstern L. Experimental partial splenectomy: application of cyanoacrylate monomer tissue adhesive for hemostasis. *Am Surg.* 1965; 31 (11): 709–12.
14. Peacock E.E. JR., Seigler H.F., Biggers P.W. Use of tanned collagen sponges in the treatment of liver injuries. *Ann Surg.* 1965; 161 (2): 238–47. [https://doi.org/ 10.1097/00000658-196502000-00013](https://doi.org/10.1097/00000658-196502000-00013)
15. Veves A., Sheehan P., Pham H.T. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg.* 2002; 137 (7): 822–7. [https:// doi.org/10.1001/arch-surg.137.7.822](https://doi.org/10.1001/arch-surg.137.7.822)
16. Marston W.A., Hanft J., Norwood P., Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes care.* 2003; 26 (6): 1701–5. [https://doi.org/ 10.2337/diacare.26.6.1701](https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1701)
17. Landsman A.S., Cook J., Cook E., et al. A retrospective clinical study of 188 consecutive patients to examine the effectiveness of a biologically active cryopreserved human skin allograft (TheraSkin®) on the treatment of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers. *Foot Ankle Spec.* 2011; 4 (1): 29–41. [https:// doi.org/10.1177/1938640010387417](https://doi.org/10.1177/1938640010387417)
18. Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int Urogynecol J.* 2013; 24 (6): 913–9. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-2011-9>



19. Kimura M., Nito T., Sakakibara K.I., et al. Clinical experience with collagen injection of the vocal fold: a study of 155 patients. *Auris Nasus Larynx*. 2008; 35 (1): 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.07.005>
20. Erdogan D., van Gulik T.M. Evolution of fibrinogen-coated collagen patch for use as a topical hemostatic agent. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008; 85 (1): 272–8. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30916>
21. Narotam P.K., José S., Nathoo N., et al. Collagen matrix (Dura-Gen) in dural repair: analysis of a new modified technique. *Spine*. 2004; 29 (24): 2861–7. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000148049.69541.ad>
22. Lee S.W., Kim S.G. Membranes for the guided bone regeneration. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2014; 36 (6): 239. <https://doi.org/10.14402/jkamprs.2014.36.6.239>

