

## Положительное влияние приема пищевых добавок с биоактивными коллагеновыми пептидами на индекс массы тела и морфологию целлюлита

Михаэль Шунк(Michael Schunck)<sup>1</sup> Вивиан Заг(Vivian Zague),<sup>2</sup> Штэффен Ёссер(Steffen Oesser),<sup>1</sup> Эрхардт Прокш(Ehrhardt Proksch)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>CRI, Collagen Research Institute, Киль, Германия

<sup>2</sup>Факультет клеточной биологии и биологии развития, Институт биомедицины, Университет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия.

<sup>3</sup>Факультет дерматологии, Кильский университет имени Кристиана Альбрехта, Киль, Германия.

**АННОТАЦИЯ.** В данном двусторонне слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании изучается эффективность конкретных биоактивных коллагеновых пептидов (БКП) при лечении целлюлита у женщин с нормальной и избыточной массой тела. В общей сложности 105 женщин в возрасте 24-50 лет с умеренным целлюлитом были распределены случайным образом на две группы: в течение 6 месяцев испытуемые первой группы ежедневно принимали перорально 2,5 г БПК, испытуемые второй группы - плацебо. Стадии целлюлита оценивались до начала лечения и через 3 и 6 месяцев приема. Кроме того, анализировалась степень бугристости кожи, плотность дермы и толщина подкожной жировой ткани. Прием БПК привел к статистически значимому нивелированию проявлений целлюлита и уменьшению бугристости кожи на бедрах ( $P < 0,05$ ) у женщин с нормальной массой тела. Более того, плотность дермы заметно возросла ( $P < 0,05$ ) по сравнению с кожей испытуемых, принимавших плацебо. Толщина подкожной жировой ткани значительно сократилась после приема БПК по сравнению с началом исследования, что указывает на успешное лечение целлюлита, но эти данные не демонстрируют статистически значимую разницу в эффективности по сравнению с плацебо. Эффективность лечения БПК также подтверждается при лечении женщин с избыточным весом, хотя воздействие было менее выраженным по сравнению с женщинами, имеющих нормальную массу тела. Результаты исследования показали, что регулярное употребление БПК в течение 6 месяцев привело к явному улучшению внешнего вида кожи у женщин, страдающих умеренным целлюлитом. Исходя из текущих данных, можно сделать вывод о том, что долгосрочная терапия с пероральным приемом БПК приводит к снижению выраженности целлюлита и оказывает положительное влияние на здоровье кожи.

**КЛЮЧЕВЫЕ ПОНЯТИЯ:** • биоактивный коллагеновый пептид • индекс массы тела • целлюлит • гидролизат коллагена • плотность дермы • диетическая добавка • пероральное употребление • рандомизированное контролируемое клиническое исследование

### ВВЕДЕНИЕ

Целлюлит - сложная проблема, которая затрагивает \*85% женщин старше 20 лет. Он проявляется, главным образом, на бедрах, ягодицах и брюшной полости и характеризуется внешней схожестью с апельсиновой коркой или творогом.<sup>1</sup>

Патогенез целлюлита зависит от многих факторов, в том числе от генетической предрасположенности, пола, возраста, этнической принадлежности, диеты, образа жизни и наличия беременности.<sup>2,3</sup>

На пораженных участках накапливается избыточный подкожный жир, который приводит к дермальным, кровяным и лимфатическим нарушениям, что ведёт к изменению дермальной внеклеточной матрицы.

Хотя целлюлит часто присутствует у здоровых пациентов, не страдающих ожирением, он усугубляется избыточным весом. Клинический анализ показал, что стадия развития целлюлита прямо пропорциональна индексу массы тела (ИМТ)<sup>4</sup>. Mirrashed et al.<sup>4</sup> и Hexsel et al.<sup>5</sup> сообщают, что люди с более высоким ИМТ имеют слабую, менее плотную соединительную ткань, что приводит к увеличению экструсии долей жировой ткани в дерму.<sup>2,3,6,7</sup>

Для лечения целлюлита были предложены различные терапевтические методы, направленные на снижение веса, упражнения, массаж и применение местного лекарственного средства, а также потребление пищевых добавок и функциональных пищевых продуктов. Тем не менее, существует несколько научных исследований, которые направлены на изучение целесообразности этих методов. Успешное лечение целлюлита будет в конечном счете зависеть от углубления знаний о патофизиологии целлюлитной жировой ткани.

Общеизвестно, что кожная и подкожная соединительная ткань, которая ослаблена измененной и неупорядоченной внеклеточной матрицей, играет ключевую роль в патофизиологии целлюлита и способствует появлению ямок, узелков и бугров на коже, пораженной целлюлитом. Следовательно, методы, направленные на восстановление нормальной структуры дермы и подкожной ткани, могут стать значимыми при улучшении состояния целлюлита.

Диетические добавки с коллагеновыми пептидами продемонстрировали заметное стимулирующее действие на кожный

метаболизм клеток, улучшили биосинтез внеклеточных белков и, следовательно, помогли восстановить дермальную структуру.

Существует договоренность о том, что биологические эффекты, стимулируемые пищевыми коллагеновыми пептидами, связаны с пероральным приемом коллагена в его гидролизованной форме. Пептиды коллагена представляют собой биодоступную пищевую добавку без каких-либо побочных эффектов, полученную из нативного коллагена путем тепловой денатурации и последующего ферментативного гидролиза.<sup>8,9</sup> Особая и сложная многостадийная гибридизация приводит к появлению биологически активных коллагеновых пептидов, которые, как доказано, стимулируют кожный метаболизм и оказывает положительное влияние на свойства кожи.<sup>10,11</sup>

Несмотря на существующее мнение, что обычно продукты, полученные из коллагена, гидролизуются в аминокислоты в желудочно-кишечном тракте прежде чем всасываться в систему кровообращения, имеются значительные доказательства того, что пептиды могут частично абсорбироваться, не проходя данной обработки.<sup>9,12</sup> Несколько биологических исследований на людях и животных с перорально вводимыми коллагеновыми пептидами показали, что пептиды, полученные из пищевых коллагенов, поглощаются в основном как свободные аминокислоты так же, как другие источники белка, но могут усваиваться и в виде коллагеновых пептидов.<sup>9,12-17</sup> Следовательно, пептиды коллагена, принятые перорально, способны пересекать кишечный барьер и поступать в систему кровообращения, откуда они переносятся напрямую в кожу.<sup>9,16,17</sup> Внутри соединительной ткани коллагеновые пептиды влияют на метаболические процессы кожи.

Удельное потребление биоактивных коллагеновых пептидов

(БКП) стимулировало кожный метаболизм за счет увеличения экспрессии коллагена I и IV типов и снижения активности MMP-2.10 Кроме того, Proksch et al.<sup>11</sup> продемонстрировали заметное улучшение эластичности кожи у здоровых женщин, которые принимали 2,5 г/сут специфических коллагеновых пептидов в течение 8 недель. В другом клиническом исследовании, проведенном Proksch et al.,<sup>18</sup> наблюдалось значительное увеличение содержания коллагена I и эластина в коже женщин, которые потребляли те же специфические пептиды коллагена, соблюдая ту же дозировку в течение 8 недель.

Основываясь на предыдущих выводах, которые продемонстрировали эффективность специфических пептидов коллагена для улучшения прочности и эластичности кожи, можно предположить, что пероральная добавка таких пептидов может также оказывать положительное влияние на кожу, пораженную целлюлитом.

В этом клиническом исследовании впервые было изучено влияние перорального приема БКП на процесс лечения целлюлита у женщин с нормальным и избыточным весом после 6 месяцев ежедневного приема данного препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### БКП

БКП, используемые в этом исследовании, получены в ходе сложной многоступенчатой процедуры путем деградации коллагена свиного типа I (VERISOL®, Gelita AG, Эбербах, Германия). Полученный в ходе матрично-активированных лазерных и десорбционных методов ионизации продукт демонстрирует на молекулярных «отпечатках пальцев» наличие специфических коллагеновых пептидов со средней молекулярной массой 2,0 килодальтон. БКП демонстрируют высокий уровень безопасности, что подтверждается данными предыдущих

исследований.<sup>11,12</sup>

### Характеристика исследования

Данное моноцентричное, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование проводилось с целью изучения влияния специфических БКП на развитие целлюлита на бедрах и боковой поверхности кожи и эффекта от приема данного препарата, оказываемого на плотность кожи после 6 месяцев ежедневного приема.

Исследование было одобрено Freiburger Ethik-Kommission International, Фрайбург, Германия. Исследование придерживалось существующих правил клинической практики и соответствовало пересмотренной Хельсинкской декларации. Все испытуемые получили подробную информацию о каждом параметре, относящемся к исследованию. Все участники дали письменное согласие после получения письменной информации и имели возможность получить ответы на дополнительные вопросы.

### Характеристика испытуемых

В исследование приняли участие 105 здоровых женщин с умеренным целлюлитом на бедрах (оценка 2-3 в соответствии с измененной шкалой Нюрнбергера и Мюллера), которые случайным образом были распределены на группу для лечения суточной дозой 2,5 г БКП и группу принимающих плацебо (мальтодекстрин). В обеих группах субъекты были классифицированы в зависимости от их ИМТ как испытуемые с нормальным весом (ИМТ <25) и испытуемые с лишним весом (ИМТ > 25).

Суточная доза 2,5 г продукта или плацебо принималась участниками перорально в соответствии с инструкциями, данными исследователем. Порошок растворялся в воде или любой другой жидкости.

Началу перорального лечения и сбора данных предшествовал предварительный период не менее 7

дней. В течение этого периода и на протяжении всего эксперимента испытуемым приходилось воздерживаться от использования каких-либо продуктов для ухода за кожей и масляных или увлажняющих средств для мытья кожи на бедрах. Более того, любое изменение обычной процедуры мытья кожи на испытательных площадках было запрещено.

Также было запрещено подвергать данные участки кожи интенсивному ультрафиолетовому излучению (солнце или солнечный свет). Испытуемым не разрешалось посещать сауны, бассейны или интенсивно заниматься спортом за день до посещения экспериментального центра. Массаж или любое антицеллюлитное лечение пораженных участков в период за 3 месяца до начала исследования было запрещено.

Кроме того, запрет распространялся на любые изменения в образе жизни, питании или спортивных мероприятиях испытуемых в период за 2 недели до начала исследования, а также употребление любой дополнительной пищевой добавки или витаминных препаратов за 3 месяца до начала эксперимента. Было запрещено лечение тестовых зон с помощью следующих препаратов до начала и во время исследования: дерматологическая терапия (за 6 недель до эксперимента), кортикостероиды и антигистамины (за 4 недели до эксперимента), противовоспалительные препараты и антибиотики (за 2 недели до эксперимента).

### *Критерии отбора*

Испытуемой могла стать здоровая женщина в возрасте от 25 до 50 лет (последующее распределение между группами лечения гомогенное), имеющая умеренный целлюлит на бедрах: оценка 2-3 в соответствии с измененной шкалой Нюрнбергера и Мюллера, фототипа I-III (шкала Фицпатрика), демонстрирующая в целом хорошее состояние здоровья и психическое состояние. Учитывались также следующие критерии отбора: личное согласие на участие в

исследовании, личное присутствие в заранее определенные дни в институте, желание и возможность следовать правилам исследования, и фиксированный график. Соответствие критериям проверялось исследователями до начала эксперимента. Только в случае, если расхождения с этими критериями не было выявлено, субъект мог быть включен в проведение данного исследования.

### *Критерии отсева*

Критерии отказа в принятии участия в эксперименте были следующими: любое отклонение от выше упомянутых критериев отбора, острые кожные заболевания (например, атопическая экзема, атопический дерматит, псориаз) на изучаемых участках кожи или другие дерматологические расстройства (шрамы, солнечные ожоги), пищевые аллергии на ингредиенты тестируемых продуктов, желудочно-кишечные заболевания или расстройства желудка, наличие татуировок на участках тестирования, использование в течение 6 недель до начала исследования местного лекарственного средства, системных препаратов с противовоспалительным эффектом или антибиотиков в течение 2 недель до начала, системная терапия кортикоидами и/или антигистаминами в течение 4 недель до начала лечения, использование других лекарств системной терапии в течение 4 недель до начала, болезнь испытуемого в начале исследования, беременность или период грудного вскармливания, иммунологические расстройства, отдельные нарушения в течение 6 месяцев до начала, например, рак, заболевания сердца, нарушение обмена веществ в острой форме, тяжелая стадия диабета, злоупотребление наркотиками и алкоголем, участие в других исследованиях, связанных с использованием косметических продуктов на тестовых участках в течение 2 недель до начала или во время исследования, участие в исследовании фармацевтических препаратов в течение

4 недели до начала приема пищевых добавок, за исключением тестовых продуктов, вводимых во время исследования, изменение образа жизни или привычек в питании во время исследования, использование жирных или увлажняющих средств для чистки кожи на бедрах или изменение привычного ухода за кожей, массажное или любое антицеллюлитное лечение на тестируемом участке за 3 месяца до начала и во время исследования, воздействие интенсивного солнечного света или искусственного УФ (солярия) на тестируемых участках кожи в течение 1 недели до начала эксперимента, плавание, посещение сауны или интенсивные занятия спортом за 1 день до измерений, несоблюдение требований, умственная или психическая неспособность следовать инструкциям по обучению.

## *Измерения*

*Тестируемые участки.* Все тесты проводились в определенной области на бедрах. Для оценки стадии развития целлюлита (тестирование посредством сжатия кожи бедра). Исследовались левое бедро и ягодицы. На левом бедре были оценены бугристость и плотность кожи.

Каждый раз, когда проводились измерения, испытуемым приходилось подвергать тестируемые участки кожи воздействию климатических условий внутри исследовательского центра (21,5°C, относительная влажность 50%) в течение 30 минут.

## *Время измерения.*

Измерения по всем параметрам проходили три раза за эксперимент. Данные были собраны в начале исследования до обработки продуктом (t0) через 3 месяца (t1) и через 6 месяцев (t2) ежедневного потребления продукта.

## *Соблюдение требований.*

Испытуемым было предложено заносить каждый прием продукта в дневник. Следование лечению и его переносимость проверялись через 1 и 4

недели и 3 и 5 месяцев (t1 = 3 месяца, t2 = 6 месяцев), посредством проверки дневника исследования, дозировки, диеты и опроса испытуемых на предмет потенциальных пробелов и промахов лечения.

Если наблюдалось пятипроцентное отклонение веса от базового измерения, испытуемый отстранялся от эксперимента. В день проверки приверженности лечению и переносимости, испытуемых снова спрашивали, соблюдали ли они все ограничения и инструкции. Если было обнаружено какое-либо отклонение от ограничений, испытуемый отстранялся от эксперимента.

*Оценка стадии развития целлюлита.* Стадия целлюлита визуально/тактильно оценивалась на тестируемом участке кожи путем сжатия кожи на внешней поверхности бедра указательным и большим пальцами. Таким образом эксперт оценивал видимую ямочку и определял стадию развития целлюлита. Стадия целлюлита определялась в соответствии с модифицированной шкалой Нюрнбергера-Мюллера<sup>19</sup> (таблица1).

*Оценка боковой поверхности кожи (бугристость Вт) с помощью PRIMOS® Pico.* Параметр бугристости кожи боковой поверхности бедра in vivo с использованием оптического измерительного прибора PRIMOS Pico (GFM). Устройство позволяет выполнять подробное трехмерное сканирование поверхности кожи и обеспечивает точную её оценку с использованием фазовых световых полос, отражаемых микрзеркалами (площадь 18 · 13 мм<sup>2</sup>). Отраженный свет захватывается камерой высокого разрешения, и программа впоследствии преобразует полученную информацию в цветное изображение поверхности кожи, на котором разными цветами помечены разные по высоте точки.

Измерения проводились на участке левого бедра, отмеченном перманентным маркером, пока испытуемые находились в вертикальном

положении. Всего было сделано три снимка. Изображения высот вычислялись в соответствии со стандартными математическими фильтрами. Данные изображения высоты использовались для вычисления уровня бугристости. Для расчета уровня шероховатости пересекающиеся линии располагаются программой в форме звезды. Между трех «звезд» с разным местоположением определяется центральная точка. Расчет параметра происходит в соответствии с определением шероховатости линии (отдельно для каждой «звезды») пересечения.

Проанализированный параметр бугристость представляет собой сумму высоты

наибольшего пика боковой поверхности и наиглубочайшего углубления на ней в мм. Среднее значение трех отдельных измерений было рассчитано для каждого тестируемого участка и момента времени.

Таблица 1. Оценка целлюлита, согласно модифицированной шкале Нюрнбергера-Мюллера<sup>19</sup>

Оценка	Описание
0- <0,5 0.5-1.5.	Целлюлит отсутствует Гладкая поверхность кожи в положении лежа и стоя. Эффект «апельсиновой корки» заметен при тестировании
> 1.5-2.5	Гладкая поверхность кожи в положении лежа  Диммирование на внутренней и внешней сторонах бедра и на задней части бедра в положении стоя. «Апельсиновая корка» четко видна после тестирования
> 2.5-3.5	Слегка покрасневшая поверхность кожи в положении лежа. Диммирование на всей поверхности бедра и ягодице при стоянии. Апельсиновая корка» четко видна при пальпации
> 3.5-4.	Поражение кожи заметно без

пальпации в положении стоя и лежа  
Также могут быть затронуты живот и предплечье.

### *Плотность дермы и длина границы между дермой и подкожным слоем.*

В каждый момент измерения плотность дермы и длина границы между дермой и подкожным слоем измерялись с использованием ультразвукового устройства DermaScan C мощностью 20 МГц и прикладного программного обеспечения DSCANV3 (Cortex Technology). Устройство эксплуатировалось в соответствии с инструкциями производителя.

Зонд был синхронизирован с преобразователем 20 МГц, обеспечивающим разрешение 60 · 130 лм и глубину проникновения 10 мм. Перед использованием ультразвуковой зонд был подготовлен для сканирования путем установки пластиковой мембраны и инъекции дистиллированной воды в зонд. Наконец, на открытую щель гелеобразной прокладки наносилось небольшое количество геля.

В ходе исследования было получено три одиночных скана В-режима на каждом тестируемом участке кожи с использованием определенного усиления, скорректированного на глубину и распределение плотности в сканируемой ткани (бедро). Усиление было одинаковым для всех испытуемых. Уровень усиления был скорректирован для каждого индивида, однако оставался неизменным для всех измерений испытуемого для каждого момента времени. Согласование уровня усиления позволяет компенсировать затухание ультразвукового сигнала при прохождении через ткань. Сигналы усиливались в зависимости от глубины.

Такие структуры как жир и лимфатическая жидкость отображаются через ультразвук как черные области, а структуры соединительной ткани выделяются зеленым, красным или желтым. Поскольку интенсивность отражения ультразвука связана с относительной плотностью целевой ткани, она также дает информацию о

расположении коллагеновых и эластичных волокон. Эхогенность отражает кожную организацию внеклеточной матрицы; то есть чем более организована и обильна ткань коллагена, тем выше эхогенность.

Граница между дермой и подкожным слоем (строка 2) была определена с помощью функции свободной руки. Программное обеспечение автоматически измерило длину заданной линии. Значения измерений были представлены в миллиметрах. Длина линии является мерой степени целлюлита. Линия выглядит волнистой из-за экструзии жировой ткани в дерму, причем чем длиннее линия, тем сильнее выражен целлюлит.

### Статистический анализ

Статистически значимые различия в возрасте, массе тела, ИМТ и стадии развития целлюлита на исходном уровне между обеими группами лечения оценивались по U-критерию Манна-Уитни с учетом разделения испытуемых на 2 группы: с нормальным и избыточным весом. Для значения  $P < 0,05$  разница принималась как статистически значимая.

Статистически значимые изменения стадии развития целлюлита в группах лечения были рассчитаны с помощью T-критерия Вилкоксона по отношению к исходной ситуации. Для значения  $P < 0,05$  разница понималась как статистически значимая.

Также мы сравнили изменения других параметров измерения, таких как бугристость кожи, плотность дермы и длина границы, относительно первичных измерений посредством Вилкоксона. Различия между обеими группами были проанализированы с помощью T-критерия Стьюдента для двух независимых образцов. Для значения  $P < 0,05$  разница оценивается как статистически значимая.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Испытуемые и выбывшие из эксперимента

В исследование принимало участие в общей сложности 105 женщин в возрасте от 24,8 до 53,5 лет (40,6 - 7,4). Девяносто семь из 105 испытуемых успешно завершили эксперимент, предоставив исследователям референтную выборку. На момент начала эксперимента статистически значимых различий между группой, принимавшей БКП, и группой, принимавшей плацебо, не наблюдалось (таблица 2,  $P=0,529$ ).

Таблица 2. Демографические данные исследования референтной группы

	БКП	Плацебо
Общие статистические данные	53	52
Целлюлит по шкале Нюрнбергера-Мюллера	2.4 – 0.4	2.4 – 0.4
ИМТ в пределах нормы $<25$ (n)	24	26
Возраст (год)	39.9 – 7.2	39.0 – 6.5
Вес (кг)	61.8 – 5.1	62.0 – 4.7
ИМТ	22.2 – 1.2	22.4 – 1.1
Целлюлит по шкале Нюрнбергера-Мюллера	2.2 – 0.3	2.3 – 0.4
ИМТ превышает норму $>25$ (n)	25	22
Возраст (год)*	38.4 – 6.5	42.6 – 6.6
Вес (кг)	74.8 – 6.7	76.3 – 6.1
ИМТ	26.5 – 1.6	26.7 – 1.5
Целлюлит по шкале Нюрнбергера-Мюллера	2.5 – 0.1	2.6 – 0.1

В ходе исследования не было определено никаких статистически значимых различий в возрасте, массе тела и ИМТ между обеими группами лечения на момент начала исследования. Только в подгруппе с избыточным весом наблюдалась разница в возрасте (\*  $P < 0,05$ , среднее значение - SD, n = количество испытуемых).

БКП, биоактивные коллагеновые пептиды; ИМТ,

индекс массы тела.

В ходе исследования пять испытуемых выбыли из эксперимента. Отказались (один плацебо, четыре БКП) по личным причинам и три испытуемых (два плацебо, одна БКП) выбыли из-за несоблюдения инструкций или болезни.

Причины выбывания не были связаны с продуктом, во время исследования никаких побочных эффектов или дискомфорта у данных участников не наблюдалось. Никаких побочных реакций не было зарегистрировано ни у одного из участников исследования.

На начальном этапе исследуемые группы были сбалансированы по возрасту, массе тела, ИМТ и стадии развития целлюлита, однако статистически значимых различий между обеими группами не было обнаружено (таблица 2). Только в исследовательской группе, представляющей участников с ИМТ > 25, наблюдалось неоднородное распределение наблюдаемого возраста ( $P < 0,05$ ).

### Оценка стадии развития целлюлита

Через 3 месяца лечения БКП наблюдалось снижение показателя целлюлита (2,17-0,5) по сравнению с исходной ситуацией (2,37-0,4). Это статистически значимое снижение ( $P < 0,05$ ) наблюдалось в течение следующих 3 месяцев, достигнув максимального результата оценки 0,3 балла в конце исследования ( $P < 0,05$ ) (таблица 3). Было обнаружено заметное улучшение по сравнению с группой испытуемых, принимавших плацебо. Через 3 и 6 месяцев лечения БКП было выявлено статистическое и значительное снижение показателя целлюлита ( $P < 0,05$ ).

После 3-х месяцев лечения в группе с ИМТ в пределах нормы (25) зафиксировано снижение показателя целлюлита в 5,3% по сравнению с группой, принимающей плацебо. Через 6 месяцев эксперимента наблюдаемый эффект стал еще более выраженным, достигнув среднего значения в размере около 9% по сравнению с плацебо-группой (таблица 3). Согласно этим результатам у испытуемых можно было наблюдать явное ослабление эффекта «апельсиновой корки» при

пальпации, более гладкую поверхность бедра в положении лежа и уменьшение ямочек на бедре при стоянии. Это улучшение также может быть подтверждено в группе женщин с ИМТ > 25, хотя положительный эффект после 6 месяцев лечения был менее выраженным. В этом исследовании снижение показателя по сравнению с группой женщин, не проходивших лечение, составило 4% (таблица 3).

Таблица 3. Оценка целлюлита в общем исследовании населения среди испытуемых с нормальным и избыточным весом до и после перорального приема БКП по сравнению с плацебо-группой

ИМТ	Лечени е	п	Начало	3 месяца	6 месяце в
Общие статистическ ие данные	БКП	49	2.37–0.4	2.17– 0.5*#	2.08– 0.4*#
	Плацебо	48	2.44–0.4	2.23–0.5*	2.19– 0.5*
Нормальный вес(ИМТ <25)	БКП	24	2.19–0.3	1.96–0.4	1.86– 0.4*#
	Плацебо	26	2.31–0.4	2.07–0.5*	2.04– 0.5*
Избыточный вес(ИМТ >25)	БКП	25	2.54–0.5	2.37–0.4*	2.30– 0.4*#
	Плацебо	22	2.59–0.4	2.40–0.6*	2.40– 0.5*

\* Внутригрупповое сравнение,  $P < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем.

# Интергрупповое сравнение,  $P < 0,05$  по сравнению с плацебо после 3 и 6 месяцев лечения, среднее значение - SD, n = количество испытуемых).

### Измерение бугристости боковой поверхности кожи

При осмотре боковой поверхности кожи можно продемонстрировать, что относительная бугристость кожи у женщин, принимавших БКП, уже через 3 месяца была снижена на 2% по сравнению с плацебо-группой. Еще более выраженную



положительную тенденцию исследователи наблюдали после 6 месяцев приема БКП. По сравнению с группой принимавших плацебо после 6 месяцев лечения можно было наблюдать статистически значимое снижение бугристости кожи ( $P < 0,05$ ), равное 8% (рис.1). Активно снижалась бугристость кожи под воздействием БКП, что можно увидеть на репрезентативных трехмерных цветных изображениях на рисунке 2, на которых каждый цвет связан с определенной высотой. Зона поражения целлюлитом в группах, принимающих плацебо (рис.2А) и БКП (рис.2В) в начале эксперимента являла собой типичный профиль кожи с отмеченными красным и желтым областями, что указывает на депрессию и дряблость кожи как на поверхности, так и внутри соответственно. В группе принимавших БКП, напротив, отмечалось заметное смягчение симптомов депрессии кожи, поверхность кожи становилась более однородной через 6 месяцев приема (рис.2В), тогда как у испытуемых плацебо-группы значительных изменений не наблюдалось (рис.2А).

бугристости кожи, составившее 11,1%. Мы считаем это улучшение внешнего вида кожи группы принимавших БКП статистически значимым ( $P < 0,05$ ).

У пациентов с избыточным весом (ИМТ > 25) лечение БКП также приводило к снижению бугристости кожи по сравнению с плацебо-группой, но показатели не смогли достичь уровня статистической значимости, остановившись на отметке 3,6% через 6 месяцев.

### Измерение плотности дермы

Очевидное увеличение плотности кожи за экспериментальный период в 6 месяцев приема БКП можно визуализировать с помощью ультразвуковых репрезентативных изображений на рисунке 3А. На исходном уровне, как для групп плацебо, так и для ВСП, граница между дермой и подкожным слоем показана как ломанная нечеткая линия, с большим количеством черных областей (жировые клетки и лимфатическая жидкость) и низкой степени плотности кожи (зеленые зоны). После 6 месяцев лечения БКП кожная ткань становится заметно более компактной, что

У женщин с максимальным

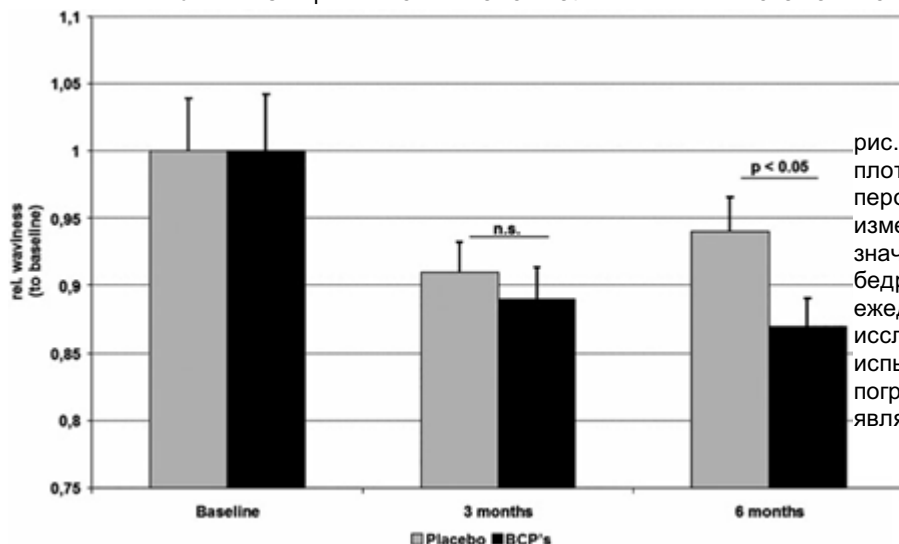


рис. 1 Показания поверхности кожи плотности кожи до и после 3 и 6 месяцев перорального приема БКП или плацебо, измеренный PRIMOS® Pico. Статистически значимо снижалась бугристость кожи бедра ( $P < 0,05$ ) после 6 месяцев ежедневного приема БКП у всех субъектов исследования по сравнению с испытуемыми плацебо-группы (средняя погрешность не уточняется, так как не является статистически значимой).

значением ИМТ, равном 25, статистически значимое улучшение по сравнению с началом исследования можно было наблюдать уже через 3 месяца приема БКП ( $P < 0,01$ ). По сравнению с плацебо-группой, у них после лечения БКП значительно снижалась бугристость кожи ( $P < 0,05$ ). По окончании эксперимента (через 6 месяцев) было обнаружено выраженное снижение

указывает на усиление соединительной ткани, а эхо-свободные промежутки (черные области) уменьшаются. Плотность дермы при этом явно возрастает (красная и желтая области).

При измерении плотности дермы было выявлено, что все женщины из группы, принимавшей плацебо, страдали от прогрессирующего утоньшения дермы на

протяжении всех 6 месяцев эксперимента (6,85-6,45). Это статистически значимое ( $P < 0,01$ ) снижение 3,1% не наблюдалось в группа БКП. В целом, данные показали, что лечение БКП в течение 6 месяцев приводило к статистически значимому ( $P < 0,05$ ) повышению плотности кожи по сравнению с плацебо-группой (рис.3В).

### *Измерение длины границы между дермой и подкожным слоем*

Исследование длины границы между дермой и подкожным слоем показало четкое статистически значимое ( $P < 0,05$ ) сокращение границы после приема БКП в течение 6 месяцев по сравнению с началом исследования (данные не показаны). Поскольку длина границы коррелирует со стадией развития целлюлита, данные продемонстрировали

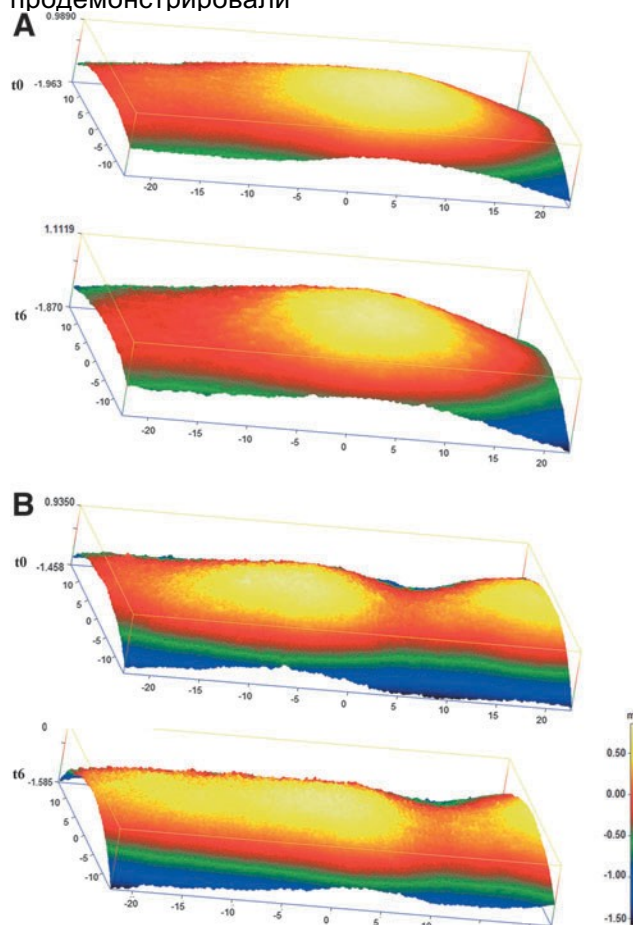


рис. 2 Репрезентативные трехмерные цветные изображения бугристости поверхности кожи, до (t0) и через 6 месяцев (t6) после перорального приема БКП или плацебо; измерено при помощи PRIMOS Pico. Каждый цвет связан с высотой: красными и желтыми областями выделены депрессивные и

ослабленные участки на поверхности кожи соответственно. На внешних границах измерительных полей напряжение кожи ограничено, зоны выделенные зеленым и синим цветами с более низкой интенсивностью. (А) Плацебо-группа. (В) группа БКП. Заметное снижение бугристости кожи можно увидеть в группе БКП, демонстрирующей более однородные поверхности кожи.

статистически значимое улучшение после лечения БКП. Согласно дальнейшей оценке данных, улучшения, включая результаты, показанные женщинами с нормальной и избыточной массой тела, не достигли уровня статистической значимости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «целлюлит» часто используется для описания сложного архитектурного расстройства кожи с многофакторными этиологиями.<sup>3</sup> В целом, образование целлюлита является естественным процессом, а не болезнью, что находит выражение в частоте распространения данного явления - около 85% взрослых женщин подвержены этому дефекту. Однако появление целлюлита может негативно сказаться на качестве жизни женщин, вызывая психологический дискомфорт.

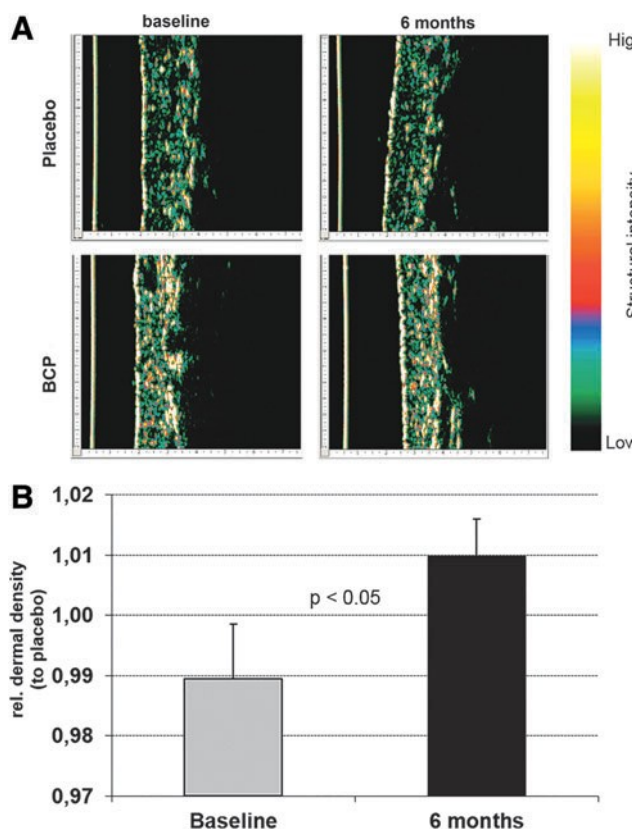


рис. 3 Плотность дермы в зоне поражения целлюлитом (бедро) после 6 месяцев приема БКП или плацебо, измеренное DermaScan.

(A) Репрезентативные ультразвуковые изображения поперечного сечения кожи (однократное сканирование) групп, принимающих БКП и плацебо. Эпидермис на изображении представлен желтой линией. Соединительные ткани дермы демонстрируют несколько степеней дермальной плотности (зеленая низкая и от красной до желтой - участки высокой плотности). Черные структуры - жирная и лимфатическая жидкости. Обратите внимание, что перед терапией (первые измерения) граница между дермой и подкожным слоем выглядит как ломанная прерывающаяся линия, и снимок демонстрирует много черных областей. Через 6 месяцев ежедневного приема БКП ткань дермы стала заметно более компактной, что указывает на укрепление соединительной ткани. Черные промежутки уменьшились в размерах. (B) Относительная плотность дермы БКП и плацебо, показывающая увеличенную плотность кожи после лечения ВКП (7,29-7,66).

Патофизиология целлюлита не изучена полностью, но существует общепринятое мнение, что наряду с изменениями структуры соединительной ткани и нарушениями кожной внеклеточной

матрицы, отрицательное влияние, на участки кожи, подверженные целлюлиту, такие как бедра и ягодицы оказывает также и избыточный вес. Mirrashed и др.<sup>4</sup> продемонстрировали корреляцию между избыточной массой тела и наличием целлюлита в пилотном исследовании с использованием метода магнитно-резонансной визуализации. Несмотря на то, что образование целлюлита усугубляется из-за избыточного веса, его развитие в большей степени связано с перпендикулярной ориентацией и состоянием дермальных перегородок относительно поверхности кожи. Эти дермальные перегородки намного тоньше и ориентированы более радиально у женщин, пораженных целлюлитом, по сравнению с мужчинами и женщинами, не страдающих от данной патологии.<sup>20</sup>

В настоящее время существует широкий спектр вариантов лечения целлюлита:<sup>21</sup> от местно-применяемых продуктов и массажа до лазерной обработки, и интенсивной талассотерапии. Согласно последним данным, применяются и пероральные пищевые добавки с кокосовым соком, с богатым полифенолом, которые за 90 дней заметно снижают уровень выраженности целлюлита, помогая снизить толщину подкожной ткани и избавляя от отечности.<sup>22</sup> Большинство терапевтических подходов фокусируются на индукции липолиза. Однако эффективность таких методов, по-видимому, не является до конца удовлетворительной, согласно исследованию, Wanner и Avram.<sup>23</sup>

В отличие от вышеупомянутых форм лечения, пероральная терапия БКП основана на предположении, что специфические коллагеновые пептиды способны увеличивать кожную упругость и эластичность кожи изнутри.

Известно, что повышение прочности и эластичности кожи является важной терапевтической целью в лечении целлюлита.<sup>21</sup> Например, согласно наблюдениям Ortonne *et al.*<sup>24</sup> независимо от возраста, наличие целлюлита коррелирует с истончением дермального слоя, удлинением границы между дермой и подкожной клетчатки и уменьшением кожной плотности и несоответствием

биомеханическим параметрам эластичности и растяжимости кожи, на которые негативно влияет стадия развития целлюлита. Авторы утверждают, что кожа женщин с целлюлитом демонстрирует признаки стареющей кожи, характерные для пожилых людей.

Кроме того, Dobke et al.<sup>25</sup> выявили, что, качество кожи верхней задней части бедра у женщин, не страдающих от целлюлита, было более высоким (кожа более крепкая, с меньшим уровнем дряблости, слабости и склонности к деформации). Напротив, женщины с целлюлитом имеют более слабые и дряблые дерму и соединительную ткань, что ослабляет и поверхность кожи. Эффективность БКП, используемая в этом исследовании (VERISOL) для улучшения состояния кожи и кожного метаболизма соединительной ткани, была продемонстрирована в двух моноцентрических, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических испытаниях здоровых женщин. Исследование Proksch et al. продемонстрировало, что эластичность кожи значительно увеличилась макс. на 30% (в среднем 7%) после 8 недель приема перорального БКП по сравнению с лечением плацебо.<sup>11</sup> Кроме того, в последующем исследовании в результате стимуляции биосинтеза коллагена и эластина в дермальной соединительной ткани было отмечено заметное повышение эластичности кожи.<sup>18</sup> Сто четырнадцать женщин в возрасте 45-65 лет принимали 2,5 г БКП или плацебо один раз в день. После 8 недель приема препарата было продемонстрировано статистически значимое увеличение содержания, генерируемого проколлагена типа I (65%) и тропозластина (18%) в интерстициальной кожной жидкости, по сравнению с показателями плацебо-группы.

Целью настоящего исследования было продемонстрировать, что суточная доза 2,5 г БКП оказывает положительное влияние на состояние кожи женщин, страдающих умеренным целлюлитом. Кроме значительного улучшения показателей целлюлита, заметного снижения бугристости кожи бедра, также увеличилась плотность дермы после лечения ВКП.

Что касается способа воздействия,

можно предположить, что эффективность ВКП при лечении целлюлита основана на его положительном влиянии на синтез дермальной соединительной ткани. Это предположение было подтверждено результатами измерений дермальной плотности. Через 6 месяцев перорального приема БКП было достигнуто статистически значимое увеличение плотности дермы ( $P < 0,01$ ) по сравнению с результатами, продемонстрированными плацебо-группой.

Одной из причин появления эффекта апельсиновой корки на коже, по-видимому, является аномальная картина распределения эластичных и коллагеновых волокон в дермальных перегородках.<sup>26</sup>

В подверженной целлюлиту коже оба типа волокон распределены неравномерно, густо сплетаясь на одних участках, и практически не покрывая другие. Неравномерная прочность соединительных тканей перегородки рассматривается как наиболее важная отличительная характеристика между кожей, подверженной целлюлиту, и здоровой кожей.<sup>3</sup> Известно, что фибриллин как основной компонент эластичных волокон имеет особое значение для внутриклеточной матрицы кожи. В предыдущем исследовании было выявлено, что помимо коллагена I типа и эластина на синтез фибриллина также влияло пероральное потребление БКП (VERISOL).<sup>18</sup> Оно стимулирует синтез волокна матричных молекул, что становится клинически очевидным при выявлении статистически значимого снижения глубины морщин вокруг глаз на 20% по сравнению с группой испытуемых, принимавших плацебо.

Основываясь на этих выводах, можно предположить, что снижение бугристости кожи, подверженной целлюлиту, может быть вызвано тем же эффектом. По сравнению с контрольной группой, после приема БКП на бедрах у добровольцев с нормальным весом было обнаружено статистически значительное уменьшение бугристости кожи (-11%).

Эффективность лечения БКП продемонстрировали и результаты эксперимента среди женщин с избыточным весом (ИМТ > 25), хотя эффект в этой группе был менее выраженным по сравнению с результатами женщин с нормальным весом. Это наблюдение отразилось почти

на всех результатах, полученных в результате различных исследований. Можно предположить, что, в группе женщин с избыточным весом продолжительность лечения оказалась слишком небольшой, что затрудняло достижения максимального эффекта, поскольку полученные данные свидетельствовали о тенденции к улучшению, но не смогли достичь статистической значимости. Следует отметить, что на начальном этапе эксперимента стадия развития целлюлита у женщин с избыточным весом была статистически значимо более выраженной ( $P < 0,01$ ), чем у женщин с нормальным весом, таким образом, пациентам с избыточным весом может потребоваться расширенная терапия. Более того, поскольку терапевтический эффект лечения БКП, по-видимому, преимущественно сказывается на синтезе дермальной матрицы и, таким образом, укрепляет дермальную соединительную ткань, наблюдаемый эффект может стать более очевидным, если целлюлит вызван именно изменениями соединительной ткани. Это может подтвердить гипотезу о том, что лечение БКП оказывает положительное влияние на регенерацию дермических перегородок. Согласно анализу ультразвуковых изображений, в ходе эксперимента наблюдалось видимое изменение структуры кожной ткани. Было отмечено, что сеть коллагеновых/эластичных волокон в дерме и подкожном слое стала плотнее.

Исследование показало, что неинвазивные способы оценки, такие как пальпация кожи и исследования ультразвуком, демонстрируют положительную корреляцию между ними и субъективным восприятием целлюлита.<sup>28</sup>

Может наблюдаться уменьшение толщины кожи, когда ткань становится более компактной, а кожная/подкожная поверхность сокращается, когда экструзия жировой ткани в глубокую дерму снижается, как при первых стадиях целлюлита.<sup>29,30</sup>

На ультразвуковых изображениях, полученных в ходе эксперимента, выделяется неравномерная ломаная линия границы между дермой и подкожным слоем, а гипозоногенные структуры представляют собой жир, попадающий из подкожной ткани в верхний слой дермальной ткани. После лечения БКП было достигнуто значительное снижение толщины кожи, ее повышенная эхогенность, указывающая на увеличение и улучшение организации коллагеновой ткани, а также уменьшение количества гипозоногенных участков.

Результаты, полученные в этом исследовании, показали, что пероральная добавка со специфическими БКП в течение 6 месяцев привела к явному улучшению внешнего вида кожи у женщин, страдающих умеренным целлюлитом. Кроме того, полученные данные продемонстрировали потенциал использования БКП для улучшения морфологии пораженных целлюлитом областей кожи, предоставляя новые доказательства положительных эффектов БКП и обуславливая новую стратегию терапии для лечения целлюлита.

#### ПРИМЕЧАНИЕ АВТОРА

V.Z. является сотрудником GELITA Brazil Ltd. Никакие конкурирующие финансовые интересы для S.O., M.S. и E.P. результатами данного исследования не представлены.

#### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Rawlings AV: Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci* 2006; 28:175–190.
2. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS: Treatment of cellulite: Part II. Advances and controversies. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:373–384.
3. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS: Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:361–

370.

4. Mirrashed F, Sharp JC, Krause V, Morgan J, Tomanek B: Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. *Skin Res Technol* 2004;10:161–168.
  5. Hexsel DM, Abreu M, Rodrigues TC, Soirefmann M, do Prado DZ, Gamboa MM: Side-by-side comparison of areas with and without cellulite depressions using magnetic resonance imaging. *Dermatol Surg* 2009;35:1471–1477.
  6. Hexsel D, Soirefmann M: Cosmeceuticals for cellulite. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:167–170.
  7. Hexsel D, Orlandi C, Zechmeister do PD: Botanical extracts used in the treatment of cellulite. *Dermatol Surg* 2005;31:866–872.
  8. Nemati M, Oveisi MR, Abdollahi H, Sabzevari O: Differentiation of bovine and porcine gelatins using principal component analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2004;34:485–492.
  9. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J: Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999;129:1891–1895.
  10. Zague V, de Freitas V, da Costa RM, de Castro GA, Jaeger RG, Machado-Santelli GM: Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. *J Med Food* 2011;14:618–624.
  11. Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S: Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: A double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:47–55.
  12. Liu D, Nikoo M, Boran G, Zhou P, Regenstein JM: Collagen and gelatin. *Annu Rev Food Sci Technol* 2015;6:527–557.
  13. Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y, et al.: Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem* 2005;53:6531–6536.
  14. 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.
  15. Sugihara F, Inoue N, Kuwamori M, Taniguchi M: Quantification of hydroxyprolyl-glycine (Hyp-Gly) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate. *J Biosci Bioeng* 2012;113:202–203.
  16. Watanabe-Kamiyama M1, Shimizu M, Kamiyama S, Taguchi Y, Sone H, Morimatsu F, Shirakawa H, Furukawa Y, Komai M: Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J Agric Food Chem* 2010;58:835–841.
  17. Kawaguchi T, Nanbu PN, Kurokawa M: Distribution of prolylhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats. *Biol Pharm Bull* 2012;35:422–427.
  18. 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. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:113–119.
  19. Nurnberger F, Muller G: So-called cellulite: An invented disease.
  20. Querleux B, Cornillon C, Jolivet O, Bittoun J: Anatomy and physiology of subcutaneous adipose tissue by in vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy: Relationships with sex and presence of cellulite. *Skin Res Technol* 2002;8:118–124
  21. Proebstle TM: [Cellulite]. *Hautarzt* 2010;61:864–872.
  22. Šavikin K, Menković N, Zdunić G, et al.: Dietary supplementation with polyphenol-rich chokeberry juice improves skin morphology in cellulite. *J Med Food* 2014;17:582–715.
  23. Wanner M, Avram M: An evidence-based assessment of treatments for cellulite. *J Drugs Dermatol* 2008;7:341–345.
  24. Ortonne JP, Zartarian M, Verschoore M, et al.: Queille-Roussel C, Duteil L. Cellulite and skin ageing: Is there any interaction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:827–834.
  25. Dobke MK, Dibernardo B, Thompson RC, et al.: Assessment of biomechanical skin properties: Is cellulitic skin different? *Aesthet Surg J* 2002;22:260–266.
  26. Pierard GE, Nizet JL, Pierard-Franchimont C: Cellulite: From standing fat herniation to hypodermal stretch marks. *Am J Dermatopathol* 2000;22:34–37.
  27. Lee J-H, Seo J-H, Park Y-H, Lim K-M, Lee S-J: The effect of hydroxyproline and pro-hyp dipeptide on UV-damaged skin of hairless mice. *Korean J Food Sci Technol* 2008;40:436–442.
  28. Soares JL, Miot HA, Sanudo A, Bagatin E: Cellulite: Poor correlation between instrumental methods and photograph evaluation for severity classification. *Int J Cosmet Sci* 2015;37:134–140.
  29. Mlosek RK, Debowska RM, Lewandowski M, et al.: Imaging of the skin and subcutaneous tissue using classical and high-frequency ultrasonographies in anti-cellulite therapy. *Skin Res Technol* 2011;17:461–468.
- Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciune G, et al.: Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:375–382.