

Введение с пищей специфических коллагеновых пептидов оказывает ИМТ-зависимое благоприятное воздействие на морфологию целлюлита

Майкл Шунк¹, Вивиан Заг², Штеффен Эссер¹, и Эрхардт Прокш³

¹ *CRI, Институт исследования коллагена, Киль, Германия.*

² *Кафедра биологии клетки и развития, Институт биомедицинских наук, Университет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия.*

³ *Кафедра дерматологии, Кильский университет имени Кристиана Альбрехта, Киль, Германия.*

АННОТАЦИЯ В рамках данного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования мы изучили эффективность специфических ВСП (bioactive collagen peptide – биоактивный коллагеновый пептид) 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 рандомизированы на ежедневный пероральный прием 2,5 г ВСП или плацебо в течение 6 месяцев. Степень целлюлита оценивалась до начала лечения и через 3 и 6 месяцев приема. Кроме того, оценивалась степень гладкости кожи, плотность дермы и длина границы подкожной жировой клетчатки. Прием ВСП привел к статистически значимому снижению степени целлюлита и уменьшению неровности кожи на бедрах ($P < 0,05$) у женщин с нормальной массой тела. Более того, плотность дермы была значительно повышена ($P < 0,05$) по сравнению с плацебо. После приема ВСП наблюдалось значительное сокращение длины границы подкожной жировой клетчатки по сравнению с началом исследования, что указывает на улучшение состояния, но данные не имеют статистической значимости по сравнению с плацебо. Эффективность приема ВСП также подтверждается у женщин с избыточной массой тела, хотя эффект был менее выраженным по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Результаты исследования показали, что регулярное употребление ВСП в течение 6 месяцев приводит к явному улучшению внешнего вида кожи у женщин, страдающих умеренным целлюлитом. Исходя из имеющихся данных, можно сделать вывод о том, что долгосрочная пероральная терапия ВСП приводит к уменьшению признаков целлюлита и оказывает положительное воздействие на здоровье кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: • биоактивный коллагеновый пептид • индекс массы тела • целлюлит • гидролизат коллагена • плотность дермы • пищевая добавка • пероральное введение • рандомизированное контролируемое клиническое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Целлюлит – комплексная проблема, которая поражает приблизительно 85% женщин в возрасте старше 20 лет. Она наблюдается преимущественно на бедрах, ягодицах и брюшной полости и характеризуется наличием так называемой «апельсиновой корки».¹

Этиология целлюлита многофакторна и включает генетическую предрасположенность, гендерные различия, возраст, этническую принадлежность, диету, сидячий образ жизни и беременность.^{2, 3} Он характеризуется наличием излишков подкожной жировой клетчатки деформирующей дерму, нарушениями со стороны кровеносной и лимфатической системы и изменениями дермального внеклеточного матрикса.

Хотя целлюлит часто наблюдается у здоровых пациентов с без избыточной массы, наличие таковой его усугубляет. Клиническая оценка степени целлюлита положительно коррелирует с ИМТ (индекс массы тела).⁴ Mirrashed et al.⁴ и Hexsel et al.⁵ сообщают, что у страдающих от целлюлита лиц с более высокими значениями ИМТ отмечается более слабая, менее плотную структуру соединительной ткани, что приводит к увеличению экструзии долек подкожно-жировой клетчатки в дерму.

Рукопись получена 11 февраля 2015 года. Редакция принята 31 августа 2015 года.

Адрес для переписки: Ehrhardt Proksch, MD, PhD, Department of Dermatology, Christian-Albrechts-University of Kiel, Schittenhelmstr. 7, Kiel D-24105, Germany, E-mail: eproksch@dermatology.uni-kiel.de

© Michael Schunck et al. 2015 год; Опубликовано «Мэри Энн Либерт, Инк.» («Mary Ann Liebert, Inc.»). Данный документ представляет собой статью с открытым доступом, распространяемую в соответствии с условиями лицензии Creative Commons «С указанием авторства – Некоммерческая» (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), которая допускает любое некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе, если надлежащим образом указан(ы) автор(ы) и источник.

Для лечения целлюлита были предложены разнообразные методы, включая снижение массы тела, упражнения, массаж и различные средства для наружного применения, а также пероральные добавки и функциональные пищевые продукты.^{2, 6, 7} Однако научно документированных исследований, изучающих, в какой степени указанные меры способны улучшить состояние пациентов, немного. Успешное лечение целлюлита в конечном счете зависит от улучшения понимания патофизиологии целлюлитной подкожно-жировой клетчатки.⁶ Общеизвестно, что ткани дермы и подкожные соединительные ткани, которые были ослаблены изменением и нарушением структуры внеклеточного матрикса, играют ключевую роль в патофизиологии целлюлита и способствуют неровности кожи, пораженной целлюлитом, и появлению на ней «ямочек». Следовательно, терапия, направленная на восстановление нормальной структуры дермы и подкожной жировой клетчатки, может быть значимым подходом к уменьшению признаков целлюлита.^{2, 3, 6, 7}

Пищевые добавки с коллагеновыми пептидами продемонстрировали существенное стимулирующее воздействие на кожный клеточный метаболизм, способствуя биосинтезу белков внеклеточного матрикса и, как следствие, восстановлению структуры дермы.

Имеется консенсус относительно того, что биологические эффекты, стимулируемые коллагеновыми пептидами из пищи, связаны с потреблением коллагена в гидролизованной форме. Коллагеновые пептиды представляют собой биодоступную пищевую добавку без каких-либо нежелательных эффектов, получаемую из нативного коллагена посредством термической денатурации и последующего ферментативного гидролиза.^{8, 9} В результате специфического и сложного многоступенчатого гидролиза получают биологически активные коллагеновые пептиды, которые обладают доказанной способностью стимулировать кожный метаболизм и оказывать благоприятное воздействие на свойства кожи.^{10, 11}

Хотя в целом считается, что продукты на основе коллагена, гидролизуются в аминокислоты в желудочно-кишечном тракте до всасывания в кровь, имеются существенные доказательства, свидетельствующие о том, что пептиды могут частично всасываться в неизменном виде.^{9, 12} В рамках ряда исследований биодоступности коллагеновых пептидов для перорального применения у человека и животных было продемонстрировано, что пептиды, получаемые из пищи, всасываются преимущественно в форме свободных аминокислот, как и в случае с другими источниками белка, но также и в форме пептидов на основе коллагена.^{9, 12-17} Следовательно, перорально введенные коллагеновые пептиды способны пересекать кишечную барьер и поступать в кровь, откуда они переносятся в кожу.^{9, 16, 17} Внутри соединительной ткани-мишени коллагеновые пептиды оказывают воздействие на метаболические процессы кожи.

Прием специфических биоактивных коллагеновых пептидов стимулировал кожный метаболизм крыс за счет увеличения экспрессии коллагена I и IV типов и подавления активности матриксной металлопротеиназы -2.¹⁰ Кроме того, Proksch et al.¹¹ продемонстрировали заметное улучшение эластичности кожи у здоровых женщин, которые принимали внутрь специфические коллагеновые пептиды в дозе 2,5 г/сут в течение 8 недель. В рамках другого клинического исследования, проведенного Proksch et al.,¹⁸ наблюдалось значительное увеличение содержания коллагена I типа и эластина в коже женщин, которые потребляли те же специфические коллагеновые пептиды в той же дозе в течение 8 недель.

Основываясь на полученные ранее данные, которые продемонстрировали эффективность специфических коллагеновых пептидов в том, что касается улучшения прочности дермы и эластичности кожи, можно предположить, что пероральное введение таких пептидов может также оказывать благоприятное воздействие на кожу, пораженную целлюлитом.

В рамках данного клинического исследования впервые было изучено воздействие потребления специфического ВСП на лечение целлюлита у женщин с нормальной и избыточной массой тела после 6 месяцев ежедневного приема.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ВСП

Специфический ВСП, используемый в настоящем исследовании, состоял из коллагеновых пептидов, полученных посредством комплексной многоступенчатой процедуры разложения коллагена I типа из кожи свиней. Продукт был предоставлен компанией «ДЖЕЛИТА АГ» («GELITA AG») и коммерчески доступен как VER-ISOL®. Продукт четко определяется с использованием масс-спектрометрии с лазерной ионизацией и десорбцией из матрицы по фингерпринту со специфическими коллагеновыми пептидами со средней молекулярной массой

2,0 кДа. Высокая безопасность продукта при пероральном введении была доказана в рамках предыдущих клинических исследований.^{11, 12}

Дизайн исследования

Исследование проводилось как одноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование добавок по изучению воздействия специфического ВСП на степень целлюлита на бедрах, а также профиль поверхности кожи и плотность дермы после 6 месяцев ежедневного приема.

Исследование было одобрено Freiburger Ethik-Kommission International, Фрайбург, Германия, придерживалось действующих правил надлежащей клинической практики и соответствовало требованиям пересмотренной Хельсинкской декларации. Все субъекты исследования получили подробную информацию о каждом параметре, имеющем значение для исследования. Все субъекты подписали информированное согласие после получения письменной информации и использования возможности задать дополнительные вопросы.

Субъекты

В исследование было включено 105 здоровых женщин с умеренным целлюлитом на бедрах (показатель 2-3 в соответствии с модифицированной шкалой оценки Нюрнбергера и Мюллера¹⁹) и рандомизированы на получение ВСП в суточной дозе 2,5 г или плацебо (мальтодекстрина). В обеих группах лечения субъекты классифицировались на основании ИМТ как имеющие нормальную (ИМТ ≤ 25) или избыточную (ИМТ > 25) массу тела.

Участники принимали продукт или плацебо перорально в суточной дозе 2,5 г в соответствии с инструкциями, данными исследователем. Порошок растворяли в воде или любой другой жидкости.

Началу пероральной терапии и сбору данных предшествовал период предварительной подготовки, составлявший не менее 7 дней. В течение этого периода и на протяжении всего исследования субъекты должны были воздерживаться от использования каких-либо несмываемых продуктов для ухода за кожей, а также масляных или увлажняющих очищающих средств на коже бедер. Более того, любое изменение обычной процедуры очистки кожи на испытательных участках было запрещено. Также было запрещено подвергать испытательные участки воздействию интенсивного ультрафиолетового излучения (солнце или солярий). Субъектам не разрешалось посещать сауны, бассейны или интенсивно заниматься спортом за день до визитов. Массаж или любая антицеллюлитная терапия на испытательном участке были запрещены за 3 месяца до начала исследования.

Кроме того, запрещалось любое изменение образа жизни, пищевых привычек или интенсивности занятий спортом за 2 недели до начала исследования, а также потребление любых дополнительных пищевых добавок или витаминов за 3 месяца до начала исследования. Обработка испытательных участков следующими лекарственными средствами до начала и во время исследования было запрещено: дерматологические средства (за 6 недель до исследования), кортикостероиды и антигистаминные средства (за 4 недели до исследования), противовоспалительные лекарственные средства и антибиотики (за 2 недели до исследования).

Критерии включения

Критерии включения были следующими: здоровые женщины в возрасте от 25 до 50 лет (однородное распределение между группами лечения), умеренный целлюлит на бедрах: показатели 2-3 в соответствии с модифицированной шкалой оценки Нюрнбергера и Мюллера¹⁹, фототипы I-III (по шкале Фитцпатрика), в целом хорошее общее состояние здоровья и психическое состояние, личное информированное согласие на участие в исследовании, личное присутствие в институте в установленные дни, желание и возможность следовать правилам исследования и соблюдать фиксированный график. Критерии включения проверялись исследователем до начала исследования. При наличии отклонений от указанных критериев субъект не включался в анализ данных исследования.

Критерии исключения

Критерии исключения были следующими: любое отклонение от вышеупомянутых критериев включения, острые кожные заболевания (например, атопическая экзема, атопический дерматит, псориаз) на испытательных участках или другие дерматологические нарушения (шрамы,

солнечные ожоги, родинки), пищевые аллергии на ингредиенты испытательных продуктов, заболевания желудочно-кишечного тракта или расстройства желудка, татуировки на испытательных участках, использование лекарственного средства для наружного применения на испытательном участке в течение 6 недель до начала исследования, системная терапия противовоспалительными лекарственными средствами или антибиотиками в течение 2 недель до начала исследования, системная терапия кортикоидами и / или антигистаминными лекарственными средствами в течение 4 недель до начала исследования, другая системная лекарственная терапия в течение 4 недель до начала исследования, системное заболевание субъекта на момент начала исследования, беременность или период грудного вскармливания, иммунологические нарушения, тяжелые нарушения в течение 6 месяцев до начала исследования, например, рак, острые сердечнососудистые нарушения, тяжелый диабет, алкогольная и наркотическая зависимость, участие в других исследованиях, предполагающих использование косметических средств на испытательных участках, в течение 2 недель до начала или во время исследования, участие в исследовании лекарственного средства в течение 4 недель до начала исследования, прием пищевых добавок в течение 4 недель до начала исследования и (за исключением приема испытательных продуктов, принимаемых в рамках исследования) изменения образа жизни или пищевых привычек в ходе исследования, использование несмываемых средств и масляных или увлажняющих очищающих средств на коже бедер или изменение обычной процедуры ухода за кожей, массаж или применение любых антицеллюлитных процедур на испытательных участках в течение 3 месяцев до начала и в ходе исследования, воздействие интенсивного солнечного излучения или искусственного УФ-излучения (солярий) на испытательные участки в течение 1 недели до начала исследования, плавание, сауна или интенсивные занятия спортом в течение 1 дня до проведения измерений, несоблюдение предписанного режима лечения, умственная или психическая неспособность следовать инструкциям по участию в исследовании.

Оценка

Испытательные участки. Все испытания проводились на определенной области на бедрах. Для оценки степени целлюлита (метод «щипка») использовались левое бедро и ягодицы. Неровность кожи и плотность дермы проверялись на левом бедре.

В каждый день измерения субъекты подвергали открытые испытательные участки воздействию внутренних климатических условий (21,5°C, относительная влажность 50%) в течение не менее 30 минут.

Время измерения. Для всех испытаний измерение проводилось трижды. Данные собирали в начале исследования до приема продукта (t0) после 3 месяцев (t1) и 6 месяцев (t2) ежедневного потребления продукта.

Соблюдение пациентом предписанного режима лечения. Субъектам было дано указание вносить запись о каждом приеме продукта в дневник. Соблюдение пациентом предписанного режима лечения и отклонения проверяли через 1 и 4 недели и 3 и 5 месяцев приема, а также при каждом измерении в институте (t1 = 3 месяца, t2 = 6 месяцев), проверяя дневник исследования, дозу, пищевые привычки и опрашивая субъектов на предмет потенциальных пропусков в приеме.

Если наблюдалось отклонение массы тела от исходного измерения, составляющее $\pm 5\%$, субъект исключался из исследования. При каждой проверке соблюдения предписанного режима лечения и измерении субъектов снова спрашивали о том, соблюдали ли они все ограничения и инструкции. Если имело место какое-либо отклонение от ограничений, субъект исключался из исследования.

Измерение степени целлюлита (метод «щипка»). Степень целлюлита на испытательном участке оценивалась визуально/тактильно с использованием так называемого метода «щипка». Вкратце, эксперт защипывал кожу на внешней стороне бедра между указательным и большим пальцем, оценивал видимость «ямочек» и определял степень проявления целлюлита. Степень целлюлита определялась в соответствии с модифицированной шкалой оценки Нюрнбергера и Мюллера¹⁹ (таблица 1).

Измерение профиля поверхности кожи (неровность, Wt) с использованием прибора PRIMOS® Pico. Профиль поверхности кожи (параметр Wt, неровность) измерялся на бедрах *in vivo* с

использованием оптического измерительного прибора PRIMOS Pico (GFM). Устройство позволяет осуществить подробное трехмерное сканирование поверхности кожи и обеспечивает выполнение оценки поверхностей кожи в высоком разрешении с применением фазово-сдвинутых световых полос, спроектированных микрозеркалами для создания трехмерного профиля измеренной поверхности кожи (площадь 18 X 13 мм²). Отраженный свет захватывается камерой высокого разрешения, а пакет программного обеспечения преобразует изображение в цветокодированный рисунок поверхности кожи, где разные цвета обозначают разную высоту.

Измерения выполнялись на левом бедре на участке, предварительно отмеченном несмываемым маркером, когда субъекты находились в положении стоя. Было получено три изображения испытательного участка. Изображения высот рассчитывались в соответствии со стандартной процедурой с использованием математических фильтров. Эти изображения высот использовались для вычисления показателя «звездной шероховатости». Для расчета показателя «звездной шероховатости» пересечения располагались программой в форме звезды.

ТАБЛИЦА 1. СТЕПЕНЬ ЦЕЛЛЮЛИТА В СООТВЕТСТВИИ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ ШКАЛОЙ ОЦЕНКИ НЮРНБЕРГЕРА И МЮЛЛЕРА ¹⁹

<i>Показатель</i>	<i>Описание</i>
0-<0,5	Целлюлит отсутствует.
0,5-1,5	Гладкая поверхность кожи в положении лежа и стоя. Матрасообразная конфигурация при использовании метода «щипка».
>1,5-2,5	Гладкая поверхность кожи в положении лежа. Появление «ямочек» на внутренней и внешней стороне бедер и на задней поверхности бедер в положении стоя. При использовании метода «щипка» явно заметна матрасообразная конфигурация.
>2,5-3,5	Незначительно покрытая «ямочками» поверхность кожи в положении лежа. «Ямочки» по всей поверхности бедер и ягодиц в положении стоя. При использовании метода «щипка» очень хорошо заметна матрасообразная конфигурация.
>3,5-4	Сильно выраженные «ямочки» на поверхности кожи бедер и ягодиц в положении лежа и стоя. Также могут быть поражены живот и плечи.

Были определены три звезды с разным местоположением центральной точки. Расчет параметра осуществлялся на основании определения шероховатости линии (по отдельности для каждого пересечения расположенного по форме звезды).

Проанализирован параметр неровности (Wt). Он представляет собой сумму высоты наибольшего пика и наибольшей долины профиля неровности. Показатель представлен в миллиметрах. Для каждого испытательного участка и момента времени рассчитывалось среднее значение трех отдельных измерений.

Плотность дермы и длина границы между дермой и подкожным слоем ультразвуком (DermaScan® C). В каждый момент измерения определяли плотность дермы и длину границы между дермой и подкожно-жировой клетчаткой с использованием ультразвукового устройства DermaScan C 20 МГц и прикладного программного обеспечения DSCANV3 («Кортекс Текнолоджи» («Cortex Technology»)). Устройство эксплуатировалось в соответствии с инструкциями производителя.

Датчик был оборудован 20 МГц преобразователем, который обеспечивал разрешение 60 X 130 мкм и глубину проникновения 10 мм. Перед использованием ультразвуковой датчик был подготовлен для сканирования путем установки пластиковой мембраны и введения дистиллированной воды в датчик. Наконец, на открытую выемку прокладки для геля наносили небольшое количество геля.

На каждом испытательном участке три раза выполнялось сканирование в В-режиме с использованием определенного профиля усиления, который был скорректирован на глубину и распределение плотности в сканируемой ткани (бедро). Этот профиль усиления был одинаковым для всех субъектов. Уровень усиления был скорректирован для каждого субъекта, но был одинаковым для всех измерений, выполняемых у этого субъекта во все моменты времени. Корректировка уровня усиления позволяет компенсировать затухание ультразвукового сигнала при прохождении через ткани. Сигналы усиливаются в зависимости от глубины.

Эхопрозрачные структуры, такие как жир и лимфатическая жидкость, отображаются на

ультразвуковых изображениях как черные участки, а структуры соединительной ткани – как зеленые, красные или желтые. Поскольку интенсивность отражения ультразвука связана с относительной плотностью целевой ткани, он также позволяет получить сведения о расположении коллагеновых и эластиновых волокон. Эхогенность отражает кожную организацию внеклеточного матрикса; т.е. чем более организована и обильна коллагеновая ткань, тем выше эхогенность. Граница между дермой и подкожной жировой клетчаткой (линия 2) определялась с использованием функции «свободной руки». Программное обеспечение автоматически измеряло длину определенной линии. Значения измерений были представлены в миллиметрах. Длина является мерой степени целлюлита. Чем более волнистой является линия из-за выпячивания жировой ткани в дерму (жировые бугорки), тем длиннее она и тем более выражен целлюлит.

Статистический анализ

Статистически значимые различия в возрасте, массе тела, ИМТ и степени целлюлита на исходном уровне между обеими группами лечения были проанализированы с использованием критерия Манна-Уитни для всех участников и с учетом нормальной и избыточной массы тела. Различие считалось статистически значимым при $P < 0,05$.

Статистически значимые изменения степени целлюлита в группах лечения рассчитывались с использованием критерия Уилкоксона по сравнению с исходным уровнем. Различие считалось статистически значимым при $P < 0,05$.

Изменения других параметров измерения в группах лечения, таких как неровность кожи, плотность дермы и длина границы подкожной жировой клетчатки, были проверены с использованием критерия Уилкоксона по сравнению с исходным уровнем. Различия между обеими группами лечения были проанализированы с использованием t-критерия Стьюдента для двух независимых образцов. Различие считалось статистически значимым при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Субъекты и лица, выбывшие из участия в исследовании

В исследование было включено в общей сложности 105 женщин в возрасте от 24,8 до 53,5 года ($40,6 \pm 7,4$). Девяносто семь из 105 субъектов надлежащим образом завершили участие в исследовании, представляя собой популяцию для оценки по протоколу. На исходном уровне статистически значимых различий между группой лечения и группой плацебо не наблюдалось (таблица 2, $P = 0,529$).

В течение периода исследования пять субъектов выбыли из участия в исследовании (один субъект в группе плацебо, четыре субъекта в группе ВСП) по личным причинам и три м (два субъекта в группе плацебо, один субъект ВСП) выбыли из участия в исследовании ввиду несоблюдения предписанного режима лечения или болезни.

Ни один из случаев прекращения участия в исследовании не был связан с продуктом, и никаких нежелательных эффектов или дискомфорта во время исследования не наблюдалось. Никаких нежелательных реакций ни у одного из участников исследования зарегистрировано не было.

Группы исследования

В анализ данных были включены результаты 105 субъектов (53 в группе ВСП, 52 в группе плацебо) (популяция пациентов, прошедших рандомизацию).

ТАБЛИЦА 2. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ

	<i>ВСП</i>	<i>Плацебо</i>
Всего (n)	53	52
Оценка степени целлюлита	2,4 + 0,4	2,4 + 0,4
Нормальный ИМТ ≤ 25 (n)	24	26
Возраст (годы)	39,9 + 7,2	39,0 + 6,5
Масса (кг)	61,8 + 5,1	62,0 + 4,7
ИМТ	22,2 + 1,2	22,4 + 1,1
Оценка степени целлюлита	2,2 + 0,3	2,3 + 0,4
Избыточный ИМТ > 25 (n)	25	22
Возраст (годы)*	38,4 + 6,5	42,6 + 6,6
Масса (кг)	74,8 + 6,7	76,3 + 6,1

ИМТ	26,5 +1,6	26,7 +1,5
Оценка степени целлюлита	2,5 + 0,1	2,6 + 0,1

Никаких статистически значимых различий в возрасте, массе тела и ИМТ между обеими группами лечения на исходном уровне исследования не было определено. Только в подгруппе с избыточным весом наблюдалась разница в возрасте (* P <0,05, среднее ± SD, n = количество испытуемых). ВСП, биоактивные коллагеновые пептиды; ИМТ, индекс массы тела.

ТАБЛИЦА 3. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ЦЕЛЛЮЛИТА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ И У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ДО И ПОСЛЕ ПРИЕМА СПЕЦИФИЧЕСКОГО БИОАКТИВНОГО КОЛЛАГЕНОВОГО ПЕПТИДА В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ ПЛАЦЕБО

ИМТ	Средство	n	Исходный уровень	3 месяца	6 месяцев
Общая популяция исследования	ВСП	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 (ИМТ ≤25)	ВСП	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 (ИМТ >25)	ВСП	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.

Межгрупповое сравнение, P <0,05 по сравнению с плацебо после 3 и 6 месяцев, среднее значение ± SD, n = количество субъектов).

На исходном уровне группы исследования были сбалансированы по возрасту, массе тела, ИМТ и степени целлюлита без статистически значимых различий между обеими группами лечения (таблица 2). Только в группе исследования, представляющей участников с ИМТ > 25, имело место неоднородное распределение наблюдаемого возраста (P <0,05).

Оценка степени целлюлита (метод «щипка»)

После трех месяцев приема ВСП наблюдалось снижение оценки степени целлюлита ($2,17 \pm 0,5$) по сравнению с исходным уровнем ($2,37 \pm 0,4$). Это статистически значимое снижение (P <0,05) продолжалось в течение следующих 3 месяцев, достигнув максимального снижения на 0,3 балла в конце исследования (P <0,05) (таблица 3). Было обнаружено существенное улучшение по сравнению с группой плацебо. После 3 и 6 месяцев приема ВСП наблюдалось статистическое и значимое снижение оценки степени целлюлита (P <0,05).

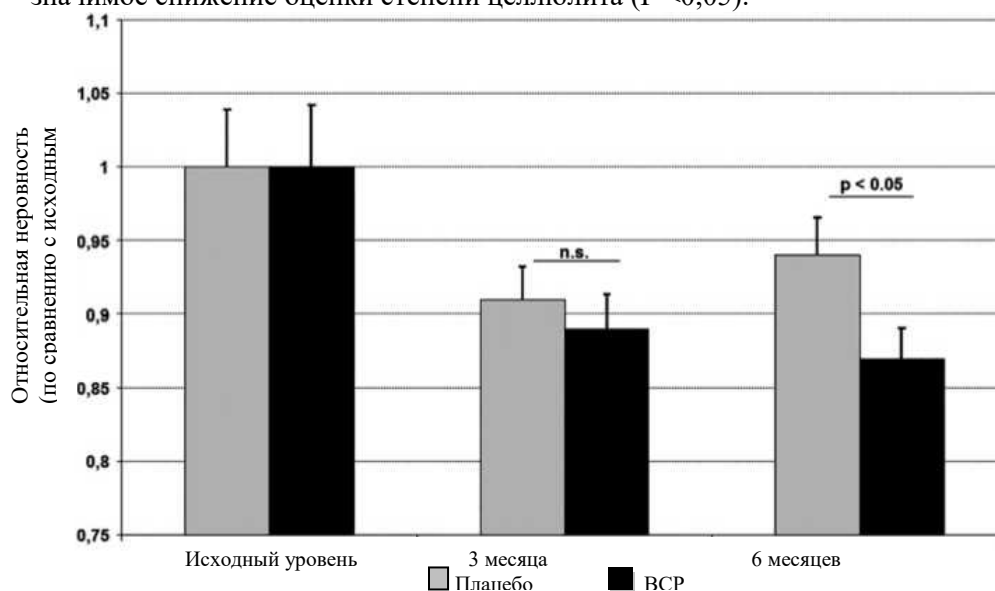


РИСУНОК 1. Профиль поверхности кожи бедра до и после 3 и 6 месяцев перорального введения биоактивного коллагенового пептида (ВСП) или плацебо, измеренный с использованием прибора PRIMOS®

Рисо. Неровность кожи бедра в общей популяции исследования продемонстрировала статистически значимое снижение ($P < 0,05$) после 6 месяцев ежедневного приема ВСР по сравнению с группой плацебо (среднее значение + стандартная ошибка среднего, n.s. не статистически значимое).

В группе исследования с нормальным ИМТ (≤ 25) данные выявили снижение оценки степени целлюлита, равное 5,3%, по сравнению с плацебо после 3-х месяцев приема. В конце исследования по истечении 6 месяцев наблюдаемый эффект был еще более выраженным, достигнув среднего снижения, составляющего приблизительно 9%, по сравнению с плацебо (таблица 3). Эти данные отражают явное уменьшение матрасообразной конфигурации при использовании метода «щипка», более гладкую поверхность бедер в положении лежа и уменьшение «ямочек» на бедрах в положении стоя. Это улучшение также может быть подтверждено в группе женщин с ИМТ > 25 , хотя благоприятное воздействие после 6 месяцев приема было менее выраженным. В рамках данного исследования наблюдалось снижение степени на 4% по сравнению с женщинами, не получавшими продукт (таблица 3).

Измерение профиля поверхности кожи (неровность)

При изучении профиля поверхности кожи удалось продемонстрировать, что относительная неровность кожи у женщин, принимавших ВСР, через 3 месяца была снижена на 2% по сравнению с группой плацебо. Эта тенденция была еще более выраженной после 6 месяцев приема ВСР. После 6 месяцев приема можно было наблюдать статистически значимое снижение ($P < 0,05$) неровности кожи, равное 8% (рисунок 1), по сравнению с группой плацебо. Отмечалось заметное улучшение по параметру неровности кожи, которому способствовало ВСР, что можно наблюдать на репрезентативных трехмерных цветокодированных изображениях на рисунке 2, где каждый цвет связан с определенной высотой. Область, пораженная целлюлитом, как в группе плацебо (рисунок 2А), так и в группе ВСР (рисунок 2В), на исходном уровне демонстрировала типичный профиль кожи с ясно различимыми красными и желтыми областями, что указывает на западение и рельеф на поверхности кожи, соответственно. Для сравнения, в группе ВСР через 6 месяцев наблюдалось выраженное улучшение западения кожи с уменьшением красных участков и более однородной поверхностью кожи (рисунок 2В), тогда как в группе плацебо видимых изменений не отмечалось (рисунок 2А).

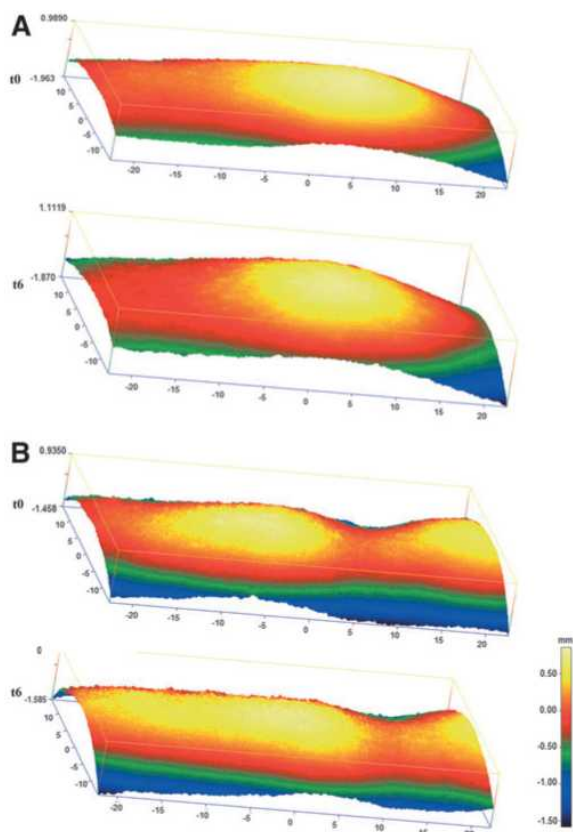


РИСУНОК 2. Репрезентативные трехмерные цветокодированные изображения высоты поверхности кожи бедра до (t0) и после 6 месяцев перорального введения ВСР или плацебо; измерено с использованием

прибора PRIMOS Pico. Каждый цвет связан с высотой; при этом *красные* и *желтые* области отражают западение и рельеф на поверхности кожи, соответственно. На внешних краях полей измерения разрешение ограничено, на что указывает более низкая интенсивность *зеленого* и *синего* цвета. (А) Группа плацебо. (В) группа ВСР. Заметное улучшение по параметру неровности кожи можно наблюдать в группе ВСР, где отмечается более однородная поверхность кожи.

У женщин с максимальным ИМТ 25 статистически значимое улучшение можно было наблюдать уже после 3 месяцев приема ВСР по сравнению с началом исследования ($P < 0,01$). После приема ВСР неровность кожи претерпевала значимое снижение по сравнению с группой плацебо ($P < 0,05$). В конце исследования (6 месяцев) было зарегистрировано ярко выраженное снижение неровности (11,1%). Это улучшение внешнего вида кожи было статистически значимым по сравнению с плацебо ($P < 0,05$).

У пациентов с избыточной массой тела (ИМТ > 25) прием ВСР также приводил к снижению неровности кожи на 3,6% через 6 месяцев по сравнению с плацебо, но данные не смогли достичь уровня статистической значимости.

Измерение плотности дермы

Очевидное улучшение плотности дермы после 6 месяцев приема ВСР можно визуализировать с использованием репрезентативных ультразвуковых изображений, представленных на рисунке 3А. На исходном уровне и в группе плацебо, и в группе ВСР граница между дермой и подкожной жировой клетчаткой выглядела как ломаная неровная линия с большим количеством черных областей (жировые клетки и лимфатическая жидкость) и низкой степенью плотности дермы (зеленые области). После 6 месяцев приема ВСР ткани кожи становятся значительно более компактными, что указывает на уплотнение соединительной ткани, при уменьшении эхопрозрачных промежутков (черных областей) и наличии участков с высокой плотностью дермы (красная и желтая области).

Измерение плотности дермы продемонстрировало прогрессирующую потерю плотности на протяжении 6 месяцев у всех женщин, распределенных в группу плацебо (6,85-6,45). Это статистически значимое ($P < 0,01$) снижение, составившее 3,1%, не наблюдалось в группе ВСР. В целом, данные показывают, что прием ВСР в течение 6 месяцев приводит к статистически значимому ($P < 0,05$) повышению плотности дермы по сравнению с плацебо (рисунок 3В).

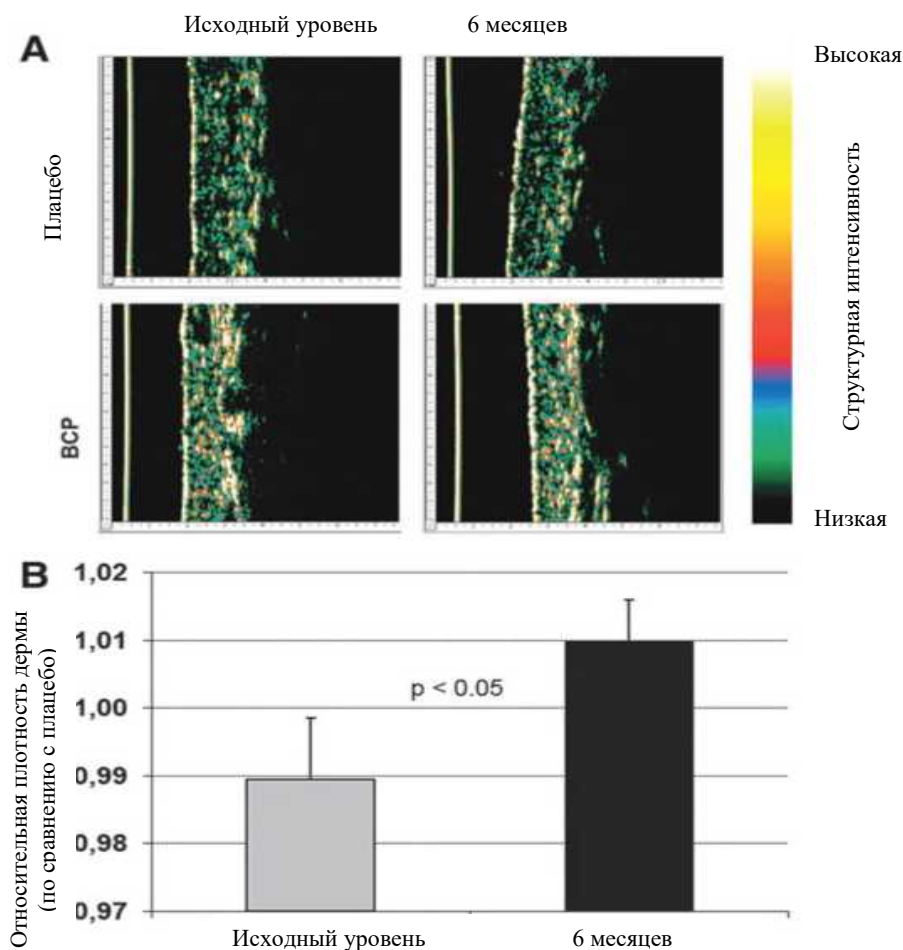


РИСУНОК 3. Плотность дермы пораженной целлюлитом области бедер после 6 месяцев приема ВСП или плацебо, измеренная с использованием DermaScan. **(А)** Репрезентативные ультразвуковые изображения в поперечном сечении (однократное сканирование в режиме В) для группы ВСП и группы плацебо. Эпидермис изображений кожи расположен *слева* (*желтая линия*). Наблюдается несколько степеней плотности соединительных тканей дермы (низкая *зеленая* и высокая *красная или желтая* плотность). *Черные* структуры представляют собой жир и лимфатическую жидкость. Следует учитывать, что перед терапией (исходный уровень) граница между дермой и подкожной жировой клетчаткой выглядит как ломаная и неровная линия, а также наблюдается много черных областей. После 6 месяцев ежедневного приема ВСП ткань дермы стала значительно более компактной, что указывает на уплотнение соединительной ткани. *Черные* промежутки уменьшились. **(В)** Относительная плотность дермы группы ВСП по сравнению с плацебо, демонстрирующая повышение плотности дермы после приема ВСП (7,29-7,66).

Измерение длины границы между дермой и подкожной жировой клетчаткой

Изучение длины границы между дермой и подкожной жировой клетчаткой показало четкое статистически значимое ($P < 0,05$) сокращение длины границы после приема ВСП в течение 6 месяцев по сравнению с началом исследования (данные не показаны). Поскольку длина границы коррелирует со степенью целлюлита, данные продемонстрировали статистически значимое уменьшение признаков целлюлита после приема ВСП. Дальнейшая оценка данных, включая результаты, представляющие женщин с нормальной и избыточной массой тела, не достигла уровня статистической значимости по сравнению с плацебо.

ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «целлюлит» часто используется для описания сложного структурного нарушения со стороны кожи с многофакторной этиологией. В целом образование целлюлита является естественным процессом, а не заболеванием, на что указывает частота его возникновения, составляющая приблизительно 85% у взрослых женщин. Однако появление целлюлита может негативно сказываться на качестве жизни женщин, а некоторые из них серьезно страдают от «апельсиновой корки» с «ямочками».

Патофизиология целлюлита не до конца изучена, но общепризнанным считается факт, что наряду

с изменением структуры соединительной ткани и нарушением внеклеточного матрикса дермы, отрицательное воздействие на участки кожи, подверженные целлюлиту, такие как бедра и ягодицы, также оказывает избыточная масса тела. Mirrashed et al.⁴ продемонстрировали наличие корреляции между избыточной массой тела и патофизиологией целлюлита в пилотном исследовании с использованием магнитно-резонансной томографии. Несмотря на то, что образование целлюлита усугубляется в сочетании с избыточной массой тела, оно преимущественно зависит от перпендикулярной ориентации и состояния дермальных перегородок по отношению к поверхности кожи. Эти дермальные перегородки намного тоньше и в большей степени радиально ориентированы у женщин с целлюлитом, по сравнению с мужчинами и женщинами без такового.²⁰

В настоящее время имеется широкий спектр методов терапии целлюлита:²¹ от средств для наружного применения и массажа до лазерной терапии и терапии интенсивным импульсным световым излучением, помимо прочих. В недавнее время пероральное введение богатого полифенолами сока аронии на протяжении 90 дней вызвало уменьшение признаков целлюлита с заметным сокращением толщины подкожной жировой клетчатки и отека.²² Большинство терапевтических подходов сосредоточены на стимулировании липолиза. Однако эффективность таких средств, по-видимому, не является удовлетворительной, о чем сообщают Wanner and Avram.²³

В отличие от указанных форм терапии, пероральная терапия ВСП основана на предположении, что специфические коллагеновые пептиды способны повышать упругость дермы и эластичность кожи изнутри.

Известно, что повышение прочности дермы и эластичности кожи является важной терапевтической целью в лечении целлюлита.²¹ В этой связи, Ortonne et al.²⁴ отмечали, что вне зависимости от возраста наличие целлюлита связано с истончением слоя дермы, большей длиной границы между дермой и гиподермой, а также снижением плотности дермы и биомеханических параметров эластичности и растяжимости кожи, на которые оказывается отрицательное воздействие в зависимости от степени целлюлита. Авторы утверждают, что женщины с целлюлитом демонстрируют характеристики кожи, характерные для людей старшего возраста.

Кроме того, по наблюдениям Dobke et al.²⁵, у женщин без целлюлита отмечалось более высокое качество кожи (более упругая, с меньшей податливостью, дряблостью и склонностью к деформации) в верхней задней части бедра. Напротив, у женщин с целлюлитом отмечалась более высокая дряблость и слабость дермы и соединительной ткани, которые распространялись на поверхностную фасцию.

Воздействие ВСП, используемого в настоящем исследовании (VERISOL), на здоровье кожи и метаболизм соединительной ткани дермы, было недавно продемонстрировано в рамках двух одноцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований у здоровых женщин. Proksch et al. продемонстрировали, что эластичность кожи статистически значимо повышалась на 30% включительно (в среднем на 7%) после 8 недель перорального приема ВСП по сравнению с лечением плацебо.¹¹ Кроме того, в последующем исследовании было продемонстрировано улучшение эластичности кожи, возникающее в результате увеличения биосинтеза коллагена и эластина в соединительной ткани дермы.¹⁸ Сто четырнадцать женщин в возрасте 45-65 лет получали 2,5 г ВСП или плацебо один раз в сутки. После 8 недель приема наблюдалось статистически значимое более высокое содержание нового синтезируемого проколлагена I типа (65%) и тропоэластина (18%) в интерстициальной жидкости кожи, по сравнению с плацебо.

В настоящем исследовании удалось продемонстрировать, что прием ВСП в суточной дозе 2,5 г оказывает положительное воздействие на женщин с умеренным целлюлитом. Помимо значимого улучшения оценки степени целлюлита, результаты также выявили значимое уменьшение неровности кожи бедра, а также повышение плотности дермы после терапии ВСП.

Что касается механизма действия, можно предположить, что эффект ВСП при терапии целлюлита основан на его положительном воздействии на синтез соединительной ткани дермы. Данное предположение было подтверждено результатами измерений плотности дермы. После 6 месяцев перорального приема ВСП наблюдалась статистически значимая более высокая плотность дермы ($P < 0,01$) по сравнению с плацебо.

Одной из причин появления «ямочек» на коже, по-видимому, является аномальный характер распределения эластиновых и коллагеновых волокон в дермальных перегородках.²⁶

В склонной к целлюлиту коже оба типа волокон расположены неравномерно и частично сжаты

и, наоборот, в других частях дермальных перегородок, они распределяются редко и тонким слоем. Неравномерная прочность соединительных тканей перегородок рассматривается как наиболее важная отличительная характеристика между кожей, склонной целлюлиту, и кожей, не затронутой таковой.³ Известно, что фибриллин, будучи основным компонентом эластиновых волокон, имеет особое значение для целостности пучков этих волокон.²⁷ В предыдущем исследовании удалось продемонстрировать, что помимо коллагена I типа и эластина, пероральное введение ВСП (VERISOL)¹⁸ также оказывало воздействие на синтез фибриллина. Такое повышение синтеза молекул волокон матрикса стало клинически очевидным при статистически значимом снижении глубины морщин у глаз на 20%, по сравнению с группой плацебо.

Основываясь на этих сведениях, можно предположить, что улучшение склонной к целлюлиту кожи по параметру неровности, наблюдаемой здесь, может быть вызвано тем же эффектом. По сравнению с контрольной группой после приема ВСП на бедрах у добровольцев с нормальной массой тела было зарегистрировано статистически значимое снижение волнистости кожи (-11%). Также удалось подтвердить эффективность терапии ВСП у женщин с избыточной массой тела (ИМТ > 25), хотя воздействие в этой группе было менее выраженным, по сравнению с результатами у женщин с нормальной массой тела. Данное наблюдение отражалось практически всеми результатами, полученными в результате различных испытаний.

Можно предположить, что, в частности, в группе женщин с избыточной массой тела продолжительности терапии могло оказаться недостаточно, чтобы получить максимальный эффект, поскольку данные показали тенденцию к улучшению, но не смогли достичь статистической значимости. Следует отметить, что до начала исследования степень целлюлита у женщин с избыточной массой тела была статистически значимо ($P < 0,01$) более выраженной, чем у женщин с нормальной массой тела, так что может потребоваться более длительная терапия.

Более того, поскольку прием ВСП, по-видимому, оказывает терапевтическое воздействие преимущественно на синтез дермального матрикса и, таким образом, укрепляет соединительную ткань дермы, наблюдаемый эффект может быть более явственным, когда целлюлит специфически вызван изменением соединительной ткани. Это может подтвердить гипотезу о том, что терапия ВСП имеет особое положительное воздействие на регенерацию перегородок. Оценка ультразвуковых изображений регистрирует визуально обнаруживаемое изменение структуры тканей. Было обнаружено, что сеть коллагеновых / эластиновых волокон в дерме и подкожном слое становится плотнее.

Было продемонстрировано, что неинвазивные конечные точки, такие как профиль кожи и данные, полученные по ультразвуковым изображениям, обладают положительной корреляцией с субъективным восприятием целлюлита.²⁸ Толщина дермы может быть уменьшена, когда она более компактна, а длина границы между дермой и подкожной жировой клетчаткой может быть уменьшена, когда сокращается выпячивание жировой ткани в сторону глубокой дермы, как при незначительной степени целлюлита.^{29, 30} На ультразвуковых изображениях, полученных до начала терапии, четко представлена неровная ломаная линия между дермой и гиподермой, а гипоэхогенные структуры могут толковаться как выпячивание жира из подкожной жировой клетчатки в ткани дермы. После приема ВСП было продемонстрировано значимое снижение толщины дермы, повышенная эхогенность, указывающая на более упорядоченную коллагеновую ткань, а также уменьшение гипоэхогенных областей.

Результаты, полученные в рамках данного исследования показывают, что пероральное введение специфического ВСП в течение 6 месяцев приводит к явственному улучшению внешнего вида кожи у женщин с умеренным целлюлитом. Кроме того, данные продемонстрировали заметный потенциал ВСП в том, что касается улучшения морфологии кожи пораженных целлюлитом областей, предоставляя новые свидетельства положительного воздействия ВСП и позволяя постулировать новую стратегию терапии для лечения целлюлита.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТИ

В. З. является сотрудником компании «ДЖЕЛИТА Бразил Лтд.» («GELITA Brazil Ltd.»). Ш. Э., М. Ш. и Э. П. никакой конкурирующей финансовой заинтересованности не имеют.