

Нативный коллаген II типа при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: практика и перспективы применения

Е. А. Никитина^{1,2,3}, С. В. Орлова^{1,2}, Т. Т. Батышева^{1,2}, Н. В. Балашова^{1,4}, М. В. Алексеева²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Коллаген – основной структурный белок соединительной ткани, составляющий более четверти всех белков организма. Из 29 известных типов коллагена особое значение имеет коллаген II типа, формирующий основу суставного хряща. В отличие от гидролизированных форм, нативный коллаген II типа (НК-II) сохраняет исходную химическую структуру, что позволяет ему выступать в качестве индуктора оральной толерантности. Клинические исследования демонстрируют эффективность НК-II в уменьшении воспаления, боли и улучшении функции суставов при остеоартрозе и ревматоидном артрите. Перспективным направлением является разработка препаратов на основе коллагена морских животных с улучшенным профилем безопасности. Необходимы масштабные исследования для оптимизации режимов и способов применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коллаген, нативный коллаген II типа, гидролизаты коллагена, оральная толерантность, остеоартроз, ревматоидный артрит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Native type II collagen in musculoskeletal disorders: current practice and future directions

E. A. Nikitina^{1,2,3}, S. V. Orlova^{1,2}, T. T. Batysheva^{1,2}, N. V. Balashova^{1,4}, M. V. Alekseeva²

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ M. F. Vladimirovskii Moscow Regional Scientific Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

SUMMARY

Collagen is a primary structural protein of connective tissue, accounting for over a quarter of all body proteins. Among 29 known collagen types, type II collagen is particularly significant as it forms the foundation of articular cartilage. Unlike hydrolyzed forms, native type II collagen (UC-II) maintains its original chemical structure, enabling it to function as an oral tolerance inducer. Clinical studies demonstrate effectiveness of UC-II in reducing inflammation, alleviating pain, and improving joint function in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. A promising development direction involves marine-derived collagen preparations with enhanced safety profiles. Large-scale studies are needed to optimize dosage regimens and administration methods.

KEYWORDS: collagen, native type II collagen, collagen hydrolysates, oral tolerance, osteoarthritis, rheumatoid arthritis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Актуальность

Старение населения развитых стран приводит к увеличению числа пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Согласно расчетам, в 2020 году 7,6% населения планеты (595 млн человек) страдали остеоартрозом (ОА) [1]. В Российской Федерации распространенность гонартроза и/или коксартроза оценивалась в 13% у населения в возрасте старше 18 лет, еще у 0,61 и 0,5% населения диагностировались ревматоидный артрит (РА) и реактивный артрит соответственно [2]. В целом болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани занимают третье место среди причин инвалидности в нашей стране [3]. Трудности диагностики,

связанные с неполным соответствием клинической, патоморфологической и рентгенологической картин друг другу, создают проблемы с установлением истинных цифр распространенности заболеваний [4]. Этиотропная медикаментозная терапия артрозов до сих пор не разработана, вследствие чего фармакотерапия носит симптоматическую направленность [4, 5]. Лечение РА осуществляется за счет применения синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов, которые при условии ранней диагностики и начала лечения способствуют развитию клинической ремиссии более чем у половины пациентов [6]. Во всех случаях диетотерапия носит вспомогательный

характер и чрезвычайно скупо освещена в действующих клинических рекомендациях [4–6]. Вместе с тем, учитывая высокую частоту нежелательных лекарственных реакций при применении стандартной фармакотерапии, вопрос о роли питания и возможности его оптимизации при заболеваниях опорно-двигательного аппарата остается открытым.

При оценке и коррекции рациона питания большое внимание уделяется количеству и качеству потребляемого белка. Традиционно источниками наиболее качественного белка считаются молоко, мясо, рыба, птица и в меньшей степени бобовые [7]. Коллаген является самым распространенным белком у млекопитающих, на него приходится 25–30 % от всех белков организма. Он представляет собой правозакрученную спираль, состоящую из 3 α -цепей, и является ключевым структурным компонентом костей, сухожилий, хрящей, связок и кожи.

Из описанных на данный момент 29 типов коллагена 80–90 % составляют коллагены I–III типов. В суставном хряще выявлено несколько типов коллагена (I, III–VI, IX–XII, XIV, XVI, XXII и XXVII), однако ключевая роль в формировании внеклеточного матрикса хряща принадлежит коллагену II типа, который составляет 90–95 % [9]. Другие типы коллагена способствуют образованию и стабилизации сети фибрилл коллагена II типа [10]. Помимо хрящевой ткани, они встречаются в таких тканях, как стекловидное тело или роговица [11].

Коллагены II типа представляют собой молекулы, состоящие из трех идентичных полипептидных α -цепей. Каждая α -цепь содержит около 1000 аминокислотных остатков с относительной молекулярной массой около 110–140 кДа. Глицин составляет примерно треть от общего количества аминокислот, содержание остатков гидроксипролина высокое, ароматических аминокислот и цистеина – низкое, а триптофан отсутствует. Содержание пролина и гидроксипролина оказывает важное влияние на структурную стабильность неденатурированного коллагена II типа [12].

Синтез эндогенного коллагена осуществляют производные мезенхимных стволовых клеток (фибробласты, остеобласты или хондробласты), и реже эпителиальные клетки. Образование коллагена является многоступенчатым процессом, происходящим как внутри, так и снаружи клетки [11]. В нормальных физиологических условиях синтез и метаболизм экстрацеллюлярного матрикса находятся в динамическом равновесии, что важно для поддержания целостности и функциональности хрящевой ткани. Известно, что при РА и ОА коллаген II типа в суставном хряще подвергается ферментативному и механическому разрушению [9]. В поврежденном суставном хряще увеличивается экспрессия протеаз: матриксных металлопротеиназ и катепсинов, осуществляющих разрушение коллагена вне и внутри хондроцитов.

Было показано, что дополнительный прием коллагеновых белков может оказывать разностороннее положительное действие на организм человека. При этом необходимо учитывать, что действие коллагенового белка зависит от способа его переработки и, в меньшей степени, от источника сырья.

Разные типы нативного коллагена извлекаются из костей, хрящей, сухожилий и кожи крупного рогатого скота, свиней, кур, рыб или других морских организмов. Под действием высокой температуры или дестабилизирующих

агентов коллаген утрачивает структуру тройной спирали и превращается в желатин. Желатин представляет собой смесь полипептидных цепей молекулярной массой обычно от 15 до 250 кДа. В отличие от нативных коллагенов, желатины уже не могут быть маркированы как определенный тип коллагена, поскольку эта характеристика зависит от структуры тройной спирали. По той же причине желатины не обладают специфическими антигенными свойствами, так как активные эпитопы утрачиваются при денатурации. Человек может получать желатин в составе натуральных и переработанных продуктов питания, так как желатин широко используется в пищевой промышленности в качестве эмульгатора, пленкообразователя, железирующего агента и стабилизатора [11]. Желатин может подвергаться дальнейшему гидролизу для получения биоактивных пептидов.

Механизм действия нативного коллагена и гидролизатов различается. Нативный коллаген оказывает действие на иммунную систему в первую очередь на уровне кишечника. Продукты гидролиза – пептиды с молекулярной массой от 1 до 10 кДа способны легко проникать через кишечную стенку и оказывать системное действие.

Гидролизаты коллагена представляют собой смесь пептидов разной молекулярной массы от 0,3 до 8 кДа, полученную из денатурированного коллагена [10]. Дополнительный прием коллагеновых пептидов и гидролизатов коллагена в количестве 15 г в день способствует улучшению функции и уменьшению боли в суставах, улучшению состава тела, силы и восстановлению мышц [13]. Прием коллагеновых пептидов повышает скорость синтеза коллагена в организме, но практически не влияет на образование мышечных белков при сравнении с полноценными белками, такими как сывороточный белок или лактальбумин. Предполагают, что последнее обусловлено особенностями аминокислотного состава. Коллаген содержит много глицина, и употребление коллагена в составе пищевых продуктов, натуральных или специализированных, приводит к значительному повышению концентрации глицина в плазме крови [14], тогда как прием молочных белков, богатых аминокислотами с разветвленной боковой цепью, приводит к более высоким пикам в плазме лейцина, который стимулирует синтез миофибрилл. При определенных сочетаниях исходного сырья, условий гидролиза и применяемых ферментов из различных видов коллагена можно получить уникальные олигопептиды, которые обладают собственной биологической активностью: снижают величину артериального давления, оказывают гиполипидемическое, гипогликемическое, антиоксидантное действие и т.п. [15, 16]. Например, пептид Лей-Лей-Мет-Лей-Асп-Асп-Лей-Про-Про из кожи тихоокеанской трески ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), а пептид Гис-Гли-Про-Лей-Гли-Про-Лей, выделенный из кожи новозеландского макруронуса с помощью трипсина, благодаря присутствию глицина и пролина, а также расположению лейцина на С-конце и гистидина на N-конце обладает способностью нейтрализовать свободные радикалы.

Нативные коллагены II типа (НК-II) состоят из трех одинаковых α -цепей и подразделяются на растворимые и нерастворимые [11]. Нерастворимые неденатурированные

коллагены сохраняют нетронутую структуру тройной спирали, а также ковалентные сшивки, которые присутствуют в исходных животных белках, особенно в терминальных неспиральных доменах. Такие коллагены демонстрируют антигенные участки (эпитопы), которые зависят от типа коллагена и используемого сырья. Было показано, что сохранение определенных эпитопов коллагена, связанных с фибриллярной структурой, участвует в иммуноопосредованных эффектах. Нерастворимый неденатурированный коллаген II типа получают в основном из хрящевой ткани наземных животных, такой как грудина куриц. Растворимые нативные коллагены сохраняют свою третичную структуру (имеют неповрежденную тройную спираль), но меньше сшивок, чем нерастворимые продукты. Их выделяют путем нагревания при низких температурах в сочетании с солибилизирующим агентом, способным избирательно дестабилизировать ковалентные связи в естественной сшивке. Молекулярная масса таких коллагенов составляет в среднем 300 кДа. В зависимости от используемого солилизатора получают различные виды растворимых коллагенов со специфическими физико-химическими свойствами. Нативные коллагены относятся к определенному типу коллагена, который можно идентифицировать по характерным антигенным участкам [11].

Нативные коллагены, как нерастворимые, так и растворимые, устойчивы к действию протеиназ, не перевариваются в желудочно-кишечном тракте и, сохраняя структуру тройной спирали, могут влиять на состояние суставов за счет механизма оральной толерантности.

Антитела к коллагену II типа обнаруживаются как при РА, так и при ОА [17]. Оральная толерантность представляет собой антиген-специфическую супрессию клеточного и/или гуморального иммунного ответа после предшествующего перорального приема данного антигена. Воздействие антигена на желудочно-кишечный тракт приводит в дальнейшем к снижению реактивности как к местному, так и к системному воздействию того же антигена [18]. Принимаемый перорально нативный коллаген II типа уменьшает аутоиммунную реакцию в отношении эндогенного коллагена суставного хряща [11].

За счет М-клеток эпитопы коллагена II типа передаются дендритным клеткам (ДК). Активированные ДК способствуют дифференцировке регуляторных Т-клеток (Treg) в пейеровых бляшках или брыжеечных лимфатических узлах. Treg поступают в системный кровоток и достигают суставного хряща, где подавляют воспалительный процесс, вызванный высвобождением аутоантигенов, образовавшихся в результате катаболизма хряща. Treg уменьшают образование провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) и стимулируют секрецию противовоспалительных цитокинов (TGF- β , ИЛ-10 и ИЛ-4). НК-II влияет на гуморальный и клеточный иммунный ответ, тем самым защищая суставы от начальных повреждений и прогрессирования поражения. Образующиеся противовоспалительные цитокины могут стимулировать хондроциты к синтезу компонентов хрящевого матрикса. Это приводит к уменьшению воспаления и восстановлению хрящевой ткани в суставах [19].

Применение в клинической практике

Ревматоидный артрит

Механизм оральной толерантности НК-II был продемонстрирован на различных животных моделях ревматоидного артрита, включая коллаген-, адьювант- и пристан-индуцированный артриты [11]. Механизм, посредством которого активируется оральная толерантность, занимает не менее 2–3 недель и для достижения максимального эффекта может потребоваться до 3 месяцев [18, 20].

В клинических исследованиях НК-II показал способность улучшать состояние у пациентов с РА, в том числе уменьшать боль, утреннюю скованность, число болезненных и припухших суставов [21, 22]. При сравнении с традиционно используемым при РА метотрексатом коллаген демонстрировал несколько меньшую эффективность, но значительно лучшую переносимость [23]. Вместе с тем не у всех пациентов наблюдалось формирование оральной толерантности, были зарегистрированы отдельные случаи ухудшения состояния суставов при применении куриного и коровьего НК-II [17]. Учитывая небольшое количество наблюдений, разность режимов приема и источников сырья, необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных режимов дозирования и возможности включения НК-II в схемы терапии РА.

Остеoarтроз

При остеоартрозе под действием различных триггеров изменяется активность хондроцитов, что приводит к прогрессирующей дегенерации внеклеточного матрикса, разрастанию костной ткани, субхондральному остеосклерозу и воспалению синовиальной оболочки. В развитии остеоартроза аутоиммунные процессы также могут играть определенную роль, инициируя и ускоряя разрушение хрящевой ткани. Дегенерация хряща и разрушение кости приводят к высвобождению и воздействию аутоантигенов, что приводит к формированию аутоиммунной реакции, что, в свою очередь, усугубляет воспалительный ответ, замыкая порочный круг. При развившемся поражении суставов основным методом лечения является противовоспалительная и обезболивающая лекарственная терапия. Было показано, что пероральный прием НК-II может оказывать иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [19].

НК-II в дозе 40 мг при приеме на протяжении 180 дней продемонстрировал более высокую эффективность в уменьшении симптомов гонартроза по сравнению с комплексом хондроитин сульфата и глюкозамин гидрохлорида (ХС-ГГ). Прием НК-II по сравнению с ГГ-ХС привел как к более выраженному снижению общего балла WOMAC ($p=0,04$), так и сильнее влиял на показатели боли ($p=0,016$) и скованности ($p=0,044$) [24].

НК-II продемонстрировал способность повышать эффективность парацетамола у пациентов с гонартрозом. Через 3 месяца приема комбинации НК-II с парацетамолом наблюдалось существенное облегчение боли (ВАШ ходьбы), улучшение функции коленных суставов (WOMAC) и качества жизни согласно опроснику SF-36. Комбинация значительно сильнее уменьшала боль при ходьбе, чем монотерапия парацетамолом [25].

В обзоре 2018 г. из 20 добавок, применяемых при остеоартрозе, только экстракт зеленогубых мидий и неденатурированный коллаген типа II продемонстрировали клинически значимый эффект в отношении боли в среднесрочной перспективе (от 4 до 6 месяцев) [26].

В 2023 г. был проведен метаанализ 8 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших 243 пациента с гонартрозом, получавших НК-II. Средняя продолжительность наблюдения составила от 3 до 6 месяцев. Прием добавок НК-II значительно улучшил показатель качества жизни, оцениваемый по шкале WOMAC (MD -8,91, 95% ДИ -13,74, -4,08; $p=0,05$), и уменьшил боль по визуально-аналоговой шкале (MD -1,65, 95% ДИ -2,77, -0,54; $p<0,05$) по сравнению с группой плацебо. Наблюдалось значительное улучшение показателей ходьбы по сравнению с исходным уровнем, в том числе скорость движений в тесте «Встань и иди» и расстояние, пройденное за 6 минут [27].

В обзоре Gupta (2025) был проведен детальный анализ 12 исследований по применению НК-II при гонартрозе, включая 3 доклинических, 8 клинических и 1 исследование с доклиническим и клиническим компонентом. Результаты исследований доказывают, что прием НК-II способствует уменьшению воспаления и положительно влияет на метаболизм хрящевой ткани в коленном суставе. Прием НК-II в дозе 40 мг в день безопасен и эффективен в краткосрочной и среднесрочной перспективе, уменьшая воспаление и боль, а также улучшая функцию, диапазон движений и общее качество жизни [19].

Действие неденатурированного коллагена изучалось и у здоровых людей без заболеваний суставов, которые испытывают дискомфорт в коленях на фоне физической нагрузки. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние ежедневного приема 40 мг НК-II в течение 24 недель на диапазон движений в суставах у 96 людей 20–55 лет. В конце исследования наблюдалось статистически значимое увеличение диапазона сгибания в коленном суставе в группе принимавших НК-II по сравнению с группой плацебо ($3,23^\circ$ против $0,21^\circ$; $p=0,025$), а также статистически значимое увеличение разгибания колена на $2,21^\circ$ ($p=0,0061$). Анализ подгрупп показал, что наиболее выраженное увеличение объема движений при сгибании колена наблюдалось у людей старше 35 лет, получавших НК-II ($6,79^\circ$ против $0,30^\circ$ в группе плацебо; $p=0,0092$) [28].

Необходимо отметить, что на данный момент действие НК-II изучалось в основном в отношении поражения коленных суставов. Для оценки долгосрочных результатов у пациентов с остеоартрозом другой локализации необходимы дополнительные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования [29]. В большинстве клинических исследований использовалась доза 40 мг НК-II в день, однако исследования на животных показывают, что более высокие дозировки могут оказаться более эффективными [30, 31].

Перспективы

В отличие от желатина, нативный коллаген не употребляется в пищу в составе натуральных продуктов. Для создания препаратов на основе НК-II традиционно используются хрящи наземных животных, таких как крупный

рогатый скот, свиньи и овцы, а чаще всего – хрящ куриной грудины [12]. Однако в последние годы все большее внимание уделяется хрящам морских организмов, включая рыб, голотурий и особенно кальмаров. При переработке до 60% кальмара уходит в отходы, включая хрящ, который составляет ~2% от массы [32, 33]. Кальмар является одним из самых распространенных и часто употребляемых в пищу морских моллюсков, что обуславливает доступность сырья. Также к его достоинствам относится отсутствие риска передачи инфекционных заболеваний и меньшее количество религиозных ограничений. При исследовании структуры коллагена кальмара было показано, что он обладает характеристиками коллагена II типа, имеет схожий аминокислотный состав с коллагеном наземных животных и сохраняет тройную спиральную структуру нативного коллагена. В экспериментальных исследованиях он заметно снижал образование NO, ИЛ-1 β и ФНО- α в макрофагах, подавлял воспалительную реакцию и стимулировал хондроциты экспрессировать хрящевой матрикс в суставах крыс при внутрисуставном введении [34, 35]. В отличие от коровьего коллагена растворимый НК-II кальмара не оказывал иммуногенного действия: при введении животным он не влиял на пролиферацию лимфоцитов и не повышал концентрацию специфических антител к коллагену в сыворотке. Это может быть важным фактором, учитывая ранее наблюдавшиеся отдельные случаи усиления воспалительной реакции при применении коровьего и куриного НК-II [17].

Заключение

Исследования показывают, что прием НК-II эффективно снижает болевой синдром и улучшает функциональные возможности суставов у пациентов с РА или остеоартрозом коленных суставов. Вместе с тем необходимо учитывать, что большинство исследований включали небольшие группы пациентов, продолжались не более 6 месяцев и использовали разные формы и режимы приема НК-II. Необходимо продолжить изучение стабильности НК-II, изменений его структуры и биоактивных эпитопов в процессе пищеварения *in vivo*, влияния его структуры на транспорт, поглощение и презентацию в тонком кишечнике и индукцию иммунной толерантности, а также его влияния на патогенетические механизмы РА и ОА. С учетом патогенеза поражения суставов целесообразно комбинировать НК-II с витаминами, минералами и фитонутриентами с противовоспалительным, обезболивающим и репаративным действием для усиления терапевтического эффекта [36, 37]. Для разработки клинических рекомендаций по приему НК-II у пациентов с различными поражениями суставов необходимы дополнительные исследования, в том числе с применением более высоких доз НК-II.

Список литературы / References

1. Steinmetz JD, Culbreth GT, Haile LM, Rafferty Q, Lo J, Fukutaki KG, et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023 Sep 1; 5 (9): e508–22.
2. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяции взрослого населения России и США. *Науч-практ ревматол*. 2008; 4: 4–13. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-revmaticheskikh-zabolevaniy-v-populyatsiyah-vzroslogo-naseleniya-rossii-i-she/viewer>

3. Здравоохранение в России, 2023: стат. сб. Росстат. М., 2023. 179 с. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>.
4. Healthcare in Russia, 2023: Statistical Collection/Rosstat. M., 2023. 179 p. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>.
4. Клинические рекомендации МЗ РФ. Коксартроз. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/870_1. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Hip osteoarthritis. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/870_1.
5. Клинические рекомендации МЗ РФ. Гонартроз. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/868_1. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Knee osteoarthritis. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/868_1.
6. Клинические рекомендации МЗ РФ. Ревматоидный артрит. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Rheumatoid arthritis. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3.
7. Berrazaga I, Micard V, Gueugneau M, Walrand S. The Role of the Anabolic Properties of Plant-versus Animal-Based Protein Sources in Supporting Muscle Mass Maintenance: A Critical Review. *Nutrients*. 2019 Aug 7; 11 (8): 1825. DOI: 10.3390/nu11081825
8. Paul C, Leser S, Oesser S. Significant Amounts of Functional Collagen Peptides Can Be Incorporated in the Diet While Maintaining Indispensable Amino Acid Balance. *Nutrients*. 2019 May 15; 11 (5): 1079. DOI: 10.3390/nu11051079
9. Ouyang Z, Dong L, Yao F, Wang K, Chen Y, Li S, Zhou R, Zhao Y, Hu W. Cartilage-Related Collagens in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: From Pathogenesis to Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 7; 24 (12): 9841. DOI: 10.3390/ijms24129841
10. Campos LD, Santos Junior VA, Pimentel JD, Carregá GLF, Cazarin CBB. Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature. *Heliyon*. 2023 Mar 28; 9 (4): e14961. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14961
11. Martínez-Puig D, Costa-Larión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients*. 2023 Mar 8; 15 (6): 1332. DOI: 10.3390/nu15061332
12. Xu R, Wu J, Zheng L, Zhao M. Undenatured type II collagen and its role in improving osteoarthritis. *Ageing Res Rev*. 2023 Nov; 91: 102080. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102080
13. Khatri M, Naughton RJ, Clifford T, Harper LD, Corr L. The effects of collagen peptide supplementation on body composition, collagen synthesis, and recovery from joint injury and exercise: a systematic review. *Amino Acids*. 2021 Oct; 53 (10): 1493–1506. DOI: 10.1007/s00726-021-03072-x
14. Alcock RD, Shaw GC, Tee N, Burke LM. Plasma Amino Acid Concentrations After the Ingestion of Dairy and Collagen Proteins, in Healthy Active Males. *Front Nutr*. 2019 Oct 15; 6: 163. DOI: 10.3389/fnut.2019.00163
15. Liu D, Nikoo M, Boran G, Zhou P, Regenstien JM. Collagen and gelatin. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2015; 6: 527–57. DOI: 10.1146/annurev-food-031414-111800
16. Jalili Z, Jalili F, Moradi S, Bagheri R, Moosavian SP, Naeini F, Mohammadi H, Mojtaba Ghoreishy S, Wong A, Travica N, Hojjati Kermani MA, Jalili C. Effects of collagen peptide supplementation on cardiovascular markers: a systematic review and meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *Br J Nutr*. 2023 Mar 14; 129 (5): 779–794. DOI: 10.1017/S0007114522001301
17. Jabbari M, Barati M, Khodaei M, Babashahi M, Kalhori A, Tahmassian AH, Moshakesh E, Arzhang P, Eini-Zinab H. Is collagen supplementation friend or foe in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? A comprehensive systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2022 Sep; 25 (9): 973–981. DOI: 10.1111/1756-185X.14382
18. Park KS, Park MJ, Cho ML, Kwok SK, Ju JH, Ko HJ, Park SH, Kim HY. Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009; 19 (6): 581–9. DOI: 10.1007/s10165-009-0210-0
19. Gupta A, Matfulli N. Undenatured type II collagen for knee osteoarthritis. *Ann Med*. 2025 Dec; 57 (1): 2493306. DOI: 10.1080/07853890.2025.2493306
20. Zapata A, Fernández-Parra R. Management of Osteoarthritis and Joint Support Using Feed Supplements: A Scoping Review of Undenatured Type II Collagen and Boswellia serrata. *Animals (Basel)*. 2023 Feb 27; 13 (5): 870. DOI: 10.3390/ani13050870
21. Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, Fletcher MJ, Chasan-Taber S, Finger E, Morales A, Le CH, Tienhard DE. Treatment of rheumatoid arthritis with type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1998 Feb; 41 (2): 290–7. DOI: 10.1002/1529-0131(199802)41:2<290::AID-ART13>3.0.CO;2-R. Erratum in: *Arthritis Rheum* 1998 May; 41 (5): 938.
22. Wei W, Zhang LL, Xu JH, Xiao F, Bao CD, Ni LQ, Li XF, Wu YQ, Sun LY, Zhang RH, Sun BL, Xu SQ, Liu S, Zhang W, Shen J, Liu HX, Wang RC. A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11 (6): R180. DOI: 10.1186/ar2870
23. Zhang LL, Wei W, Xiao F, Xu JH, Bao CD, Ni LQ, Li XF. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of chicken type II collagen in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15; 59 (7): 905–10. DOI: 10.1002/art.23824
24. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29; 15: 14. DOI: 10.1186/s12937-016-0130-8
25. Baklan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Eurasian J Med*. 2016 Jun; 48 (2): 95–101. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030
26. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Feb; 52 (3): 167–175. DOI: 10.1136/bjsports-2016-097333
27. Kumar P, Bansal P, Rajnish RK, Sharma S, Dhillon MS, Patel S, Kumar V. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2023 Sep 15; 15 (9): 5545–5555. PMID: 37854210; PMCID: PMC10579002. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10579002/>
28. Schön C, Knaub K, Alt W, Durkee S, Saiyed Z, Juturu V. UC-II Undenatured Type II Collagen for Knee Joint Flexibility: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Integr Complement Med*. 2022 Jun; 28 (6): 540–548. DOI: 10.1089/jicm.2021.0365
29. Honvo G, Lengelé L, Charles A, Reginster JY, Bruyère O. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec; 7 (4): 703–740. DOI: 10.1007/s40744-020-00240-5. Epub 2020 Oct 17.
30. Bagchi M, Stocker A, Burke R, Wedgeford K, Gupta R C., Canerdy T.D., Goad J.T., Barnett D., Bagchi D. Efficacy and safety of undenatured type II collagen (UC-II) in arthritic horses. *Toxicol. Lett*. 2007; 172: S223. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.05.563
31. Gupta R C., Canerdy T.D., Skaggs P., Stocker A., Zyrkowski G., Burke R., Wegford K., Goad J.T., Rohde K., Barnett D., et al. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther*. 2009; 32: 577–584. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2009.01079.x
32. Ezequerra Brauer JM, Uriarte Montoya MH, Arias Moscoso JL, Plascencia-Jatomea M. By-products from jumbo squid (*Dosidicus gigas*): a new source of collagen bio-plasticizer? In: Luqman M, ed. Recent advances in plasticizers. 2012. P. 19–44. <https://www.semanticscholar.org/reader/b5f8498bcb61ad35afb258ba1598c6705e44f2520>
33. Zhao Q, Li Z, Liu Z, Zhao X, Fan Y, Dong P, Hou H. Preparation, typical structural characteristics and relieving effects on osteoarthritis of squid cartilage type II collagen peptides. *Food Res Int*. 2024 Sep; 191: 114697. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.114697
34. Dai M, Liu X, Wang N, Sun J. Squid type II collagen as a novel biomaterial: Isolation, characterization, immunogenicity and relieving effect on degenerative osteoarthritis via inhibiting STAT1 signaling in pro-inflammatory macrophages. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018 Aug 1; 89: 283–294. DOI: 10.1016/j.msec.2018.04.021
35. Dai M, Sui B, Xue Y, Liu X, Sun J. Cartilage repair in degenerative osteoarthritis mediated by squid type II collagen via immunomodulating activation of M2 macrophages, inhibiting apoptosis and hypertrophy of chondrocytes. *Biomaterials*. 2018 Oct; 180: 91–103. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.011
36. Alekseeva IJ, Kassevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, Korotkova TA, Sharapova EP, Savushkina NM, Lila AM, Shostak NA, Mazurov VI, Nesterovich II, Dedkova VA, Vasilyuk VB, Egorova NV, Leontyeva MA, Yakupova SP, Vinogradova IB, Sorotskaya VN, Shirokova LY. [Efficacy and safety of undenatured type II collagen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial]. *Ter Arkh*. 2024 Jun 3; 96 (5): 500–509. Russian. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202788
37. Екушева Е. В., Зоткин Е. Г., Дыдыкина И. С. и др. Обзор и резолюция Совета экспертов по теме «Изменение комбинации неденатурированного коллагена II типа UC-II, витамина С и микроэлементов в восстановлении и поддержании функции опорно-двигательного аппарата, сохранении здоровья суставов». Профилактическая медицина. 2025; 28 (4): 102–110.
- Ekusheva E. V., Zotkin E. G., Dydykina I. S. et al. Review and resolution of the Council of Experts on the topic «The role of the combination of undenatured type II collagen UC-II, vitamin C, and trace elements in recovering and maintaining the function of the musculoskeletal system, and preservation of health of the joints». *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025; 28 (4): 102–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202528041102>

Статья поступила / Received 07.07.2025
 Получена после рецензирования / Revised 14.07.2025
 Принята в печать / Accepted 15.07.2025

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹, главный научный сотрудник². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, директор², глав. внештатный детский специалист невролог ДЗМ, гл. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста¹. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей⁴. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Алексева Марина Валерьевна, к.м.н., зам. директора по организационно-методической работе². ORCID: 0000-0001-8448-8493

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, research fellow², Expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹, chief researcher². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Batyshova Tatyana T., DM Sci (habil.), professor, director², head, freelance pediatric specialist neurologist of the Dept of Healthcare, chief freelance children's specialist in medical rehabilitation of the Russian Ministry of Health, head of Dept of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Childhood Psychology¹, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Balashova Natalya V., PhD Bio, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors⁴, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Alekseeva Marina V., PhD Med, deputy director for Organizational and Methodological Work². ORCID: 0000-0001-8448-8493

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ M. F. Vladimirskii Moscow Regional Scientific Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Никитина Е. А., Орлова С. В., Батышева Т. Т., Балашова Н. В., Алексева М. В. Нативный коллаген II типа при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: практика и перспективы применения. Медицинский алфавит. 2025; (17): 9–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-17-9-13>

For citation: Nikitina E. A., Orlova S. V., Batysheva T. T., Balashova N. V., Alekseeva M. V. Native type II collagen in musculoskeletal disorders: current practice and future directions. *Medical alfabef*. 2025; (17): 9–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-17-9-13>