

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и кожа: что делать? Позиция диетолога

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

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) является частым скрытым диагнозом на приеме у косметолога и дерматолога, который может влиять на прогноз, выбор процедуры и тактику ведения пациента. Будучи генетически обусловленным нарушением формирования соединительной ткани и проявляющееся полиморфными изменениями со стороны кожи, суставов, сосудов и внутренних органов, НДСТ не имеет четких диагностических критериев, что затрудняет своевременную диагностику. Особую проблему представляют преждевременное старение, которое у пациентов с НДСТ опережает биологический возраст в среднем на 8 лет, и нарушение полноценной репарации тканей на фоне НДСТ. Эти изменения обусловлены нарушением синтеза коллагена, эластина и гликозаминогликанов. Поскольку НДСТ является генетической патологией, ее невозможно полностью устранить, однако комплексный подход, включающий диетотерапию и коррекцию микронутриентных дефицитов, позволяет замедлить прогрессирование диспластических изменений и улучшить репаративные процессы после аппаратных и инъекционных косметологических процедур. В данном обзоре рассмотрены ключевые нутриенты, влияющие на метаболизм соединительной ткани, а также современные данные об эффективности диетотерапии и БАД при НДСТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисплазия соединительной ткани, коллаген, витамины, минералы, микронутриенты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Undifferentiated connective tissue dysplasia and skin: what to do? Dietitian's position

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

SUMMARY

Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is a common hidden diagnosis at a cosmetologist and dermatologist appointment, which can affect the prognosis, choice of procedure and patient management tactics. Being a genetically determined disorder of connective tissue formation and manifested by polymorphic changes in the skin, joints, blood vessels and internal organs, UCTD has no clear diagnostic criteria, which complicates timely diagnostics. A particular problem is premature aging, which in patients with UCTD is ahead of biological age by an average of 8 years, and impaired full tissue reparation against the background of UCTD. These changes are due to impaired synthesis of collagen, elastin and glycosaminoglycans. Since UCTD is a genetic pathology, it cannot be completely eliminated, but an integrated approach, including diet therapy and correction of micronutrient deficiencies, can slow down the progression of dysplastic changes and improve reparative processes after hardware-based and injectable cosmetology procedures. This review examines key nutrients that affect connective tissue metabolism, as well as current data on the effectiveness of diet therapy and dietary supplements for UCTD.

KEYWORDS: connective tissue dysplasia, collagen, vitamins, minerals, micronutrients.

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

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

Актуальность

Кожа является самым большим органом человеческого организма, и соединительная ткань формирует ее структурную основу. Состояние и обменные процессы во внеклеточном матриксе кожи напрямую влияют на эффективность

и безопасность косметических процедур и пластических операций. При выборе оптимального метода воздействия необходимо выявлять и по возможности корректировать у пациентов симптомы дисплазии соединительной ткани.

Согласно определению Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), «дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогредиентное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств» [1]. При ДСТ происходит нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие мутации генов, ответственных за метаболизм компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Дисплазии подразделяют на дифференцированные, с установленным типом наследования и характерной клинической картиной (синдром Элерса – Данло, синдром Марфана), и недифференцированные (НДСТ), при которых реализация генетических детерминант зависит от воздействия множества внешних и внутренних факторов на плод. НДСТ встречаются значительно чаще, чем дифференцированные дисплазии, в среднем у 1 из 5 человек, а отдельные внешние признаки дисморфогенеза выявляются у 85,4% молодых людей. Поскольку соединительная ткань формирует основу всех систем организма, при НДСТ изменения могут наблюдаться как в висцеральных, так и в локомоторных органах. В настоящее время выделяют более 100 фенотипических признаков синдрома ДСТ и микроаномалий развития [2].

Характерными внешними проявлениями ДСТ являются тонкая, вялая, сухая, растяжимая (более 3 см), легкоранимая с образованием кровоподтеков и петехий кожа, атрофические стрии, заживление в виде широких атрофических рубцов по типу «папиросной бумаги» и келоидные рубцы, а также моллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен [1]. Кожные фены дисплазии часто дополняются гипотонией и гипотрофией мышц. Было показано, что наличие большого количества внешних признаков ДСТ (>8) негативно влияет на качество жизни человека и сопряжено с более частым выявлением депрессивных, тревожных состояний и психологического неблагополучия [3].

При НДСТ нарушается образование или пространственное расположение коллагеновых, эластиновых и других белков дермы, а также гликопротеинов и протеогликанов. Основным структурным белком кожи является коллаген, его волокна составляют 75% сухого веса кожи, придавая ей прочность на разрыв и эластичность. Симптомы ДСТ в большинстве случаев обусловлены нарушениями синтеза и посттрансляционных модификаций коллагена.

Образование коллагена является многоступенчатым процессом, включающим внутри- и внеклеточные стадии. Из описанных на данный момент 29 типов коллагена в коже преобладают I (80%) и III (15%) типы [4, 5], относящиеся к фибриллярным коллагенам, что означает, что в организме они самоорганизуются в фибриллярные структуры более высокого порядка.

В соединительной ткани постоянно параллельно протекают процессы синтеза и распада компонентов ВКМ, при этом период полураспада коллагена кожи человека состав-

ляет около 15 лет. На скорость обмена веществ влияют тип коллагена, возраст, состояние кожи и обеспеченность пищевыми веществами, что позволяет медленно и не очень сильно, но влиять на вновь синтезируемый ВКМ [4, 6].

Хорошо известно, что с возрастом происходит естественное изменение метаболизма компонентов ВКМ кожи и микроциркуляторного кровотока. У пациентов с НДСТ дистрофические изменения начинаются раньше и протекают тяжелее, приводя к преждевременному ускоренному старению кожи и ухудшая репарационные процессы при проведении косметических процедур. Синтез коллагена и эластина замедляется, формируется незрелый коллаген с низким содержанием поперечных сшивок, что приводит к уменьшению прочности дермы [7]. При обследовании женщин с 6 и более признаками НДСТ преждевременное старение выявлялось значительно чаще, чем в контрольной группе женщин (<5 фенов НДСТ). Для женщин с НДСТ разрыв между календарным и биологическим возрастом составил около 8 лет. У них значительно чаще наблюдался мелкоморщинистый тип старения с тонкой, сухой, атоничной, чувствительной кожей лица и шеи, глубокими носогубными и подглазничными складками и сетью мелких периорбитальных морщин [8].

Пациентам с ДСТ необходим комплексный подход, включающий консультирование, обучение, подбор режима труда и отдыха, рациональную диетотерапию, а также при необходимости лечение выявленных синдромов и реабилитацию [1].

Диетотерапия

ДСТ является генетически обусловленной патологией, и ее проявления не могут быть полностью скорректированы за счет диеты, приема лекарственных препаратов или БАД к пище. Однако отдельные варианты диет (средиземноморская) [9], а также пищевые и биологически активные вещества могут оказать положительное влияние даже при тяжелых формах ДСТ, таких как синдром Элерса – Данло (СЭД) [10, 11]. Для полноценного регулярного обновления компонентов соединительной ткани и профилактики осложнений необходимо сбалансированное питание, включающее адекватное количество макро- и микронутриентов. Согласно рекомендациям РНМОТ, пациентам с ДСТ рекомендуется пища, обогащенная белком и веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани [1]. Необходимо учитывать, что у пациентов с различными формами ДСТ часто наблюдаются сопутствующие функциональные нарушения со стороны ЖКТ (дисфагия, диспепсия, нарушения моторной функции и взаимодействия головного мозга и кишечника), негативно влияющие на пищевой статус [12, 13]. При проведении пластических операций и инвазивных косметических процедур потребность в белке и микронутриентах будет дополнительно возрастать, причем в этом случае внимание должно уделяться не только стимуляции синтеза коллагена, но и регенерации эпителия, иммунной защите и микроциркуляции. Недостаточность питания ухудшает процесс заживления, продлевая воспалительную фазу, уменьшая пролиферацию фибробластов и изменяя синтез коллагена [14].

Коллаген

Количество и качество потребляемого белка является одной из ключевых характеристик правильного рациона питания. Источниками наиболее качественного, полноценного белка являются мясо, рыба, птица, яйца, молочные и в меньшей степени бобовые продукты [15]. Коллаген пищи не считается полноценным белком из-за низкого содержания эссенциальных аминокислот, в первую очередь триптофана [16]. Однако он является одним из лучших источников глицина, пролина и гидроксипролина – аминокислот, формирующих основу эндогенного коллагена. Присутствие пролина и гидроксипролина оказывает важное влияние на структурную стабильность коллагена [17].

Было показано, что дополнительный прием коллагеновых белков может оказывать разностороннее положительное действие на организм человека [5]. При этом необходимо учитывать, что действие коллагенового белка зависит от способа его переработки. Для оптимизации рациона питания коллаген может быть использован в разных формах: нативный коллаген, желатин, гидролизаты коллагена и специфические пептиды.

В сырых продуктах животного происхождения (кожа, хрящи, кости, связки наземных и морских животных, рыб и птиц) содержатся нативные коллагены (НК) разных типов. Они применяются в составе БАД к пище в количестве нескольких миллиграммов. НК устойчивы к действию протеиназ и, взаимодействуя с иммунной системой желудочно-кишечного тракта, по механизму оральной толерантности уменьшают образование антител к эндогенному коллагену соответствующего типа. В настоящее время в практике используется преимущественно НК II типа для подавления воспалительной реакции и замедления разрушения хрящевой ткани при заболеваниях суставов [18]. У здоровых людей без заболеваний суставов, которые испытывали дискомфорт в коленях на фоне физической нагрузки, добавки НК II типа оказывали положительное влияние на объем движений по сравнению с плацебо [19]. Действие НК I типа на кожу изучалось в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов со склеродермией. Ежедневный прием 500 мкг НК в течение года у пациентов с продолжительностью заболевания от 3 до 10 лет способствовал уменьшению толщины кожи к 15-му месяцу исследования по сравнению с плацебо [20]. Предполагают, что нативный коллаген может быть использован у пациентов с СЭД в количестве 40 мг для профилактики остеоартрита [21].

Под действием температуры и ферментов цепи коллагена денатурируют и разлагаются на более мелкие фрагменты. Продукты гидролиза (коллагеновые гидролизаты и специфические пептиды с молекулярной массой от 0,3 до 10 кДа) частично метаболизируются протеазами кишечника и поступают в системный кровоток. В организме они выполняют две основные функции: дополнительного источника аминокислот и регуляторов синтеза соединительной ткани. В отличие от нативного коллагена гидролизаты и пептиды оказывают биологическое действие при приеме в количестве от 2,5 до 20 г [5].

Прием гидролизатов коллагена приводит к значительному повышению концентрации глицина в плазме крови и скорости синтеза коллагена в организме [22]. Помимо свободных аминокислот в кровоток также поступают ди- и трипептиды,

содержащие специфичную для коллагена аминокислоту гидроксипролин. Натошак концентрация олигопептидов гидроксипролина в крови человека незначительна, однако через 1–2 часа после употребления гидролизатов коллагена она возрастает до максимального уровня (20–60 нмоль/мл плазмы) и затем снижается вдвое через 4 часа после приема. Основным дипептидом, обнаруживаемым в крови после приема коллагена, является пролин-гидроксипролин (Pro-Hyp), в меньшем количестве определяются также Ala-Hyp, Ala-Hyp-Gly, Pro-Hyp-Gly, Leu-Hyp, Ile-Hyp и Phe-Hyp [23].

Низкомолекулярные гидролизаты и пептиды коллагена стимулируют пролиферацию и активацию фибробластов в тканях человека и животных [24]. Интересно, что в исследовании *in vitro* добавление дипептида Pro-Hyp (200 мкМ) вызвало рост фибробластов, в то время как свободные пролин и гидроксипролин не оказывали подобного эффекта [23]. Под действием гидролизатов коллагена активируются синтез коллагена и образование прочных коллагеновых фибрилл, которые укрепляют естественный барьер кожи и повышают ее эластичность. Дипептиды из коллагена также стимулируют образование гиалуроновой кислоты [25] и филагтрина, продукты распада которого составляют основу натурального увлажняющего фактора (NMF). Вместе эти компоненты повышают содержание воды в роговом слое и улучшают гидратацию кожи [26].

В клинических исследованиях гидролизаты коллагена продемонстрировали способность оказывать положительное влияние на разные соединительнотканые структуры: кости [27], суставы [28], волосы [29] и ногти [5, 30]. Их дополнительный прием способствует улучшению функции и уменьшению боли в суставах, а также улучшению состава тела, силы и восстановлению мышц, в первую очередь при сочетании с физическими нагрузками [28]. У здоровых людей, занимающихся спортом, пептиды коллагена положительно влияли на морфологию и механические свойства сухожилий [31], а также уменьшали болевые ощущения в суставах на фоне нагрузки [32].

Действие гидролизатов коллагена и коллагеновых пептидов в отношении кожи изучалось в большом количестве клинических исследований. Метаанализ de Miranda, объединивший результаты 19 исследований с участием 1125 человек 20–70 лет (95 % женщин), показал, что прием гидролизатов коллагена на протяжении 90 дней уменьшает глубину морщин, повышает эластичность и увлажненность кожи [33]. Позднее эти результаты были подтверждены в метаанализах Dewi D.A.R. (2023) [26], Pu S.Y. (2023) [34] и Rocha M.S. (2024) [35]. Было показано, что безопасная и эффективная суточная доза для омоложения кожи составляет 0,3–5 г пептидов гидролизата коллагена при приеме более 4 недель. Гидролизаты хорошо переносятся и не вызывают побочных эффектов у большинства людей. Были отмечены единичные случаи побочных симптомов со стороны ЖКТ и аллергии на отдельные (рыбный) источники коллагена [26]. Предполагают, что выраженность эффекта в отношении гидратации может зависеть от источника коллагена и продолжительности приема, в то время как на эластичность кожи эти факторы не влияют [34].

Помимо глицина и пролина стимулируют синтез коллагена и репарацию тканей еще две аминокислоты: аргинин и глутамин [36].

Аргинин

L-аргинин – условно незаменимая аминокислота, потребность в которой резко возрастает после травмы или оперативного вмешательства, что связано с его влиянием на иммунитет и синтез коллагена. В организме человека аргинин может превращаться в орнитин, а затем в пролин и гидроксипролин, принимая участие в образовании коллагена. Дополнительный прием аргинина стимулирует неоваскуляризацию, способствует заживлению ран, регулируя отложение коллагена в рубце и повышая прочность тканей [37–39]. Предполагается, что оксид азота, образующийся из аргинина, способствует переходу раневого процесса из фазы острого воспаления в пролиферативную фазу. Среднее поступление аргинина с пищей составляет около 4,4 г в день, в основном в составе мяса, цельнозернового хлеба и молочных продуктов [40, 41]. Ускорению заживления ран способствовал дополнительный прием 5,7–9 г аргинина в день, в основном в составе комплексной диетотерапии, включающей белок, витамин С и цинк [42].

Глутамин

Дополняет действие аргинина другая аминокислота – глутамин, обеспечивающая быстро делящиеся клетки энергией и основаниями ДНК [42]. При травме или операции усиливаются катаболические процессы и дозозависимо возрастает потребность в белках. Около трети необходимого азота поставляет глутамин, синтезируемый заново и активно изымаемый из депо в скелетных мышцах. Относительный дефицит глутамина приводит к повреждению мышечных клеток и повышению проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что создает предпосылки для бактериальной транслокации [43, 44]. Традиционно глутамин назначался парентерально, однако пероральный прием также хорошо себя зарекомендовал [45].

У пациентов с нарушенным по разным причинам процессом заживления ран дополнительный прием глутамина с антиоксидантами сокращал время заживления по сравнению с плацебо [46]. Ускорение заживления ран было отмечено и у пациентов с ожогами, получавших глутамин (0,35–0,5 г/кг массы тела в день) как часть нутритивной поддержки [42].

Необходимо отметить, что обе аминокислоты наиболее эффективно действуют при тяжелой патологии в составе комплексных формул с микронутриентами, оказывающими иммуномодулирующее и коллагенстимулирующее действие (витамин С, цинк и др.). В руководстве ESPEN по клиническому питанию в отделениях интенсивной терапии рекомендуется дополнительный энтеральный прием глутамина пациентам с ожогами или травмой [47].

Глюкозамин

Важной частью ВКМ является гиалуроновая кислота, образование которой в пролиферативной фазе заживления стимулирует миграцию и митоз фибробластов и эпителиальных клеток [44]. Известно, что глюкозамин лимитирует скорость образования гиалуроновой кислоты [48]. В экспериментальных исследованиях глюкозамин показал способность стимулировать синтез гликозаминогликанов и коллагена [49]. Полагают, что пероральный прием 1,5 г/д глюкозамина

в течение первых нескольких дней после травмы может усилить выработку гиалуроновой кислоты в ране, способствуя более быстрому заживлению и уменьшению осложнений, связанных с рубцеванием [36]. Пациентам с ДСТ, такими как СЭД, рекомендуется прием 1500 мг глюкозамина в день для профилактики повреждения суставов [11].

Микронутриенты

Образование, созревание и обновление коллагена и других компонентов ВКМ происходит с участием большого количества витаминов и минералов. Как возникающий в процессе онтогенеза, так и вторично приобретенный на фоне операции или травмы дефицит отдельных микронутриентов может оказывать существенное влияние на гомеостаз в соединительной ткани. Количество диспластических признаков и степень их выраженности нарастает с возрастом [50]. Учитывая частые сопутствующие функциональные нарушения КТ у пациентов с ДСТ, необходимо уделять внимание оценке пищевого статуса и профилактике дефицита микронутриентов. Пациентам с ДСТ рекомендуется употребление продуктов, обогащенных витаминами (С, Е, В6, D, Р), минеральными веществами и микроэлементами (магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой) [1]. Для дифференцированных ДСТ, таких как СЭД, также описан ряд микронутриентов, способных потенциально оказать положительное влияние на отдельные органы и системы [11, 51]. Точная роль этих веществ в терапии ДСТ еще изучается [52].

Витамин С

Витамин С (аскорбиновая кислота) играет одну из ключевых ролей в синтезе коллагена [44]. Он может непосредственно стимулировать синтез путем активации транскрипции мРНК проколлагена, а также служит кофактором пролил- и лизилгидроксилаз – ферментов, отвечающих за образование гидроксипролина и гидроксилизина, обеспечивающих стабильность молекулы коллагена. Помимо этого витамин С принимает участие в синтезе гликозаминогликанов и других органических компонентов ВКМ [53]. Аскорбиновая кислота увеличивает доступность и усвоение железа из негемовых источников, что важно для профилактики анемии и синтеза коллагена [54].

В процессе заживления ран витамин С оказывает комплексное действие. В фазу воспаления он повышает миграцию нейтрофилов и трансформацию лимфоцитов, а также способствует восстановлению окисленного витамина Е, основного антиоксиданта кожи [55, 56]. Позднее влияет на синтез коллагена и стимулирует образование новых сосудов. Скрытый гиповитаминоз С может манифестировать во время оперативных вмешательств. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что содержание витамина С в коже уменьшается после операции на 60% и остается сниженным не менее 2 недель [57]. Если не восполнять запасы витамина С, то формирующийся рубец будет менее прочным [58].

Генетически обусловленный дефект лизилгидроксилазы со сниженным образованием гидроксилизина наблюдается при кифосколиотическом типе синдрома Элерса – Данло (СЭД VI типа). У этой группы пациентов дополнительный

прием витамина С также оказывал положительное влияние на обмен коллагена как *in vitro*, так и *in vivo*. Добавление аскорбата к культивируемым фибробластам пациентов повысило активность лизилгидроксилазы, стимулировало синтез коллагена [59] и увеличило содержание в нем гидроксипролина и гидроксилизина в 4–7 раз. Схожие изменения коллагенообразования наблюдались в фибробластах кожи здоровых людей при добавлении в среду витамина С. Пероральный прием 6-летним мальчиком с СЭД VI типа 5 г/д аскорбата натрия в течение 3 недель приводил к повышению концентрации аскорбата в плазме и моче, а также значительному увеличению экскреции гидроксилизина и гидроксипролина. Через год на фоне ежедневного приема 4 г аскорбата у данного пациента улучшилось время кровотечения, заживление ран и мышечная сила. Если до приема витамина С рубец, сформировавшийся после пункционной биопсии размером 4 мм, был эритематозным и гипотрофичным, то через год терапии аналогичная травма привела к образованию нормального рубца. Время кровотечения снизилось с $8,5 \pm 0,02$ до $4,5 \pm 0,4$ минуты [10]. Аналогичные результаты в сочетании с увеличением диаметра роговицы наблюдались у 8-летнего мальчика с СЭД, получавшего 4 г/д аскорбата на протяжении 20 месяцев [60]. Индийские исследователи обнаружили положительный эффект высоких доз витамина С на иммунитет и заболеваемость рецидивирующими респираторными инфекциями у пациентов с СЭД VI типа [61].

Вопрос о дозах витамина С, необходимых пациентам с недифференцированными ДСТ, остается открытым. В России нормой физиологической потребности в витамине С для взрослых считается 100 мг в сутки [62]. Эта цифра соответствует наблюдаемой зависимости между прочностью рубца и потреблением витамина С, при которой для профилактики коллаген-ассоциированных патологий 97,5 % населения необходима суточная доза 95 мг, а при повреждении тканей она должна превышать 90 мг/д в течение 6,5 месяцев [58]. При операциях хорошо зарекомендовал себя дополнительный пероральный прием витамина С в суточной дозе 500–600 мг на протяжении 10–45 дней [63, 64]. В стационарах в составе нутритивной поддержки в зависимости от исходного состояния и тяжести заболевания рекомендуется дополнительно назначать пациентам от 100 до 3000 мг витамина С [65, 66].

Доза витамина С, необходимая пациентам с недифференцированными ДСТ, точно не установлена, однако на основании данных, полученных у пациентов с дифференцированными формами, такими как СЭД, предполагают, что она может быть выше физиологической потребности, так как пациентам с кожными и суставными симптомами СЭД рекомендуется потребление 750–1500 мг витамина С в день [11], а для уменьшения склонности к образованию синяков у взрослых может потребоваться 2 г аскорбиновой кислоты в день [67].

При выборе дозы необходимо учитывать, что верхним допустимым уровнем потребления аскорбата в составе БАД к пище, не представляющим опасности для здоровья при ежедневном приеме практически у всех лиц в общей популяции, является 900 мг [68]. Однако прием витамина С в высоких дозах противопоказан при заболеваниях крови, таких как талассемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидро-

геназы, серповидноклеточная анемия и гемохроматоз [65]. Биодобавки с высокими дозами витамина С, значительно превышающими физиологические, могут приводить к увеличению синтеза оксалата, формированию камней в почках и нефропатии у восприимчивых пациентов, в первую очередь у мужчин [69, 70].

Помимо дозы необходимо обращать внимание на формы витамина С, поскольку они могут отличаться по переносимости и влиянию на организм человека от действия традиционной аскорбиновой кислоты. У пациентов с СЭД VI типа положительный эффект показала натриевая соль аскорбиновой кислоты [10]. В интенсивной терапии аскорбат натрия (основание) уменьшал симптомы и признаки шока в модели сепсиса, в то время как аскорбиновая кислота, напротив, содействовала ацидозу [66]. При пероральном приеме аскорбат кальция с метаболитами (Ester C) продемонстрировал лучшую переносимость и меньшее количество побочных эффектов со стороны ЖКТ, более выраженное накопление витамина С в лейкоцитах, а также значительно снижал уровень оксалатов в моче по сравнению с аскорбиновой кислотой [71].

Витамины группы В

Витамины группы В принимают разностороннее участие в обмене веществ и энергии, синтезе гормонов и делении клеток. Необходимо учитывать, что низкое содержание в организме витаминов группы В, в первую очередь В2, встречается у россиян в настоящее время существенно чаще, чем дефицит витаминов-антиоксидантов [72].

Тиамин (витамин В1) и рибофлавин (витамин В2) не принимают непосредственного участия в синтезе коллагена, однако необходимы для энергообеспечения этого процесса. В экспериментальных исследованиях было показано, что даже при пограничном дефиците тиамина (в отсутствие клинических симптомов) снижается активность лизилоксидазы, нарушается образование коллагена III типа и заживление ран. Компенсация дефицита тиамина улучшала созревание коллагена и формирование прочного рубца у животных [73]. Физиологическая потребность в витамине В1 у взрослых составляет 1,5 мг/сутки, или 0,6 мг/1000 ккал рациона питания [62]. К дефициту витамина В1 может приводить регулярное употребление алкоголя, бариатрические операции, ограничительные диеты, анорексия и т.п. [74].

Витамин В2, помимо участия в энергоснабжении, улучшает усвоение железа, необходимого для профилактики анемии [75] и работы пролил- и лизилгидроксилаз, а также принимает участие в регуляции активности глутатионредуктазы, важной части глутатионового цикла, защищающего коллаген от повреждения свободными радикалами [76].

Витамин В6 (пиридоксин) не является кофактором лизилоксидазы, однако опосредованно влияет на ее активность [77], а также принимает участие в синтезе пептидных цепей протоколлагена [78]. Дефицит витамина В6 приводит к снижению активности В6-зависимой орнитинаминотрансферазы, которая обеспечивает образование пролина из орнитина. Недостаточное содержание витамина В6 в рационе крыс сопровождалось значительным снижением количества пролина в коллагене кожи [79], а также нарушением образования поперечных сшивок в костном коллагене [77].

Витамин В5 (пантотеновая кислота) в экспериментальных исследованиях показала способность ускорять миграцию фибробластов в рану и способствовать укреплению рубца [80, 81].

Будучи водорастворимыми веществами, витамины группы В плохо накапливаются в организме, и для обеспечения адекватного уровня обмена веществ должны получаться организмом ежедневно в достаточном количестве. Пациентам с ДСТ целесообразно рекомендовать прием витаминно-минерального комплекса, содержащего физиологические дозы этих микронутриентов, с увеличением дозы в 2–3 раза при проведении инвазивных процедур.

Витамин А

Дефицит витамина А (ретинол) редко встречается у современного человека, придерживающегося разнообразного питания. Однако потребность в ретиноле может резко возрастать при повреждениях, поскольку витамин А регулирует все фазы заживления. Он является ключевым витамином для адекватной работы иммунной системы в фазе воспаления, увеличивая количество моноцитов и макрофагов в зоне операции, модулируя коллагеназную активность и стимулируя иммунный ответ [14]. Позднее витамин А усиливает выработку компонентов ВКМ, таких как коллаген I типа и фибронектин, гликопротеины и протеогликаны, усиливает пролиферацию кератиноцитов и фибробластов, стимулирует образование поперечных сшивок, а также снижает уровень матриксных металлопротеиназ [82, 83]. Недостаточная обеспеченность витамином А приводит к нарушению заживления ран и увеличивает риск присоединения инфекции [84, 85].

Прием витамина А в высоких дозах коротким курсом ускоряет заживление ран и способствует формированию прочного компактного рубца [86, 87]. Витамин А способствует нормальному течению восстановительного периода, в том числе у больных сахарным диабетом и тех пациентов, которые предварительно получали кортикостероидную терапию [88, 89].

Согласно российскому законодательству, физиологическая потребность в витамине А составляет 800 мкг РЭ для женщин и 900 мкг РЭ – для мужчин, верхний допустимый уровень потребления – 3000 мкг РЭ [62]. Эти же дозы витамина А рекомендуется получать пациентам с ДСТ, включая СЭД [21].

При оперативных вмешательствах на короткий срок (14–21 день) целесообразно использовать дозы до 25 000 МЕ (7500 мкг РЭ), в первую очередь у пациентов со сниженным иммунитетом, с переломами или повреждениями сухожилий, пациентов с сахарным диабетом и получающих кортикостероиды, за исключением беременных женщин [82, 83]. Дополнительный прием витамина А ускорял заживление ран при ожогах и диабетических язвах [90].

Витамин D

Гиповитаминоз D и снижение плотности костной массы является частым проявлением ДСТ [91]. Поэтому всем пациентам целесообразно обращать внимание на обеспеченность витамином D и кальцием и при необходимости проводить коррекцию их дефицита. Помимо влияния на обмен кальция витамин D участвует в образовании поперечных сшивок между коллагеновыми волокнами в костной ткани [92].

Эффективность дополнительного приема витамина D при лечении переломов и восстановлении после операций, связанных с повреждением костно-связочного аппарата, хорошо изучена [93, 94]. Было доказано, что гиповитаминоз D продлевает восстановительный период и увеличивает риск инфекционных и неинфекционных осложнений [95].

В исследованиях на животных было обнаружено, что прием витамина D способствует эпителизации раны за счет стимуляции миграции эпителиальных клеток и пролиферации кератиноцитов, а также стимулирует образование новых сосудов и помогает сформировать более прочный рубец [96, 97].

При отсутствии специальных предписаний пациенту с ДСТ следует придерживаться норм физиологической потребности, составляющих у взрослых 600 МЕ витамина D3 в день (15 мкг), у лиц старше 65 лет – 800 МЕ (20 мкг) [62]. Вследствие климатогеографического положения и практически полного отсутствия витамина D в продуктах питания гиповитаминоз D является чрезвычайно актуальной проблемой для жителей Российской Федерации [98]. Высказывались предложения по использованию более высоких доз витамина С у пациентов с ДСТ, в том числе такими как СЭД [91]. Однако, учитывая последние данные о потенциально неблагоприятном влиянии таких доз на костную ткань и падения, без лабораторного подтверждения диагноза дефицита витамина D применять дозы выше физиологических в постоянном режиме нецелесообразно [99, 51]. Высокие дозы могут использоваться короткими курсами в хирургической практике [100], а также у пациентов с диабетическими язвами для подавления воспаления, окислительного стресса и снижения уровня глюкозы в крови [101]. Для поддержания здоровья костной ткани взрослым и детям с ДСТ также необходимо контролировать потребление кальция в количестве 1000–1200 мг в сутки [62, 102].

Витамин К

Системное действие перорального приема витамина К у людей на синтез коллагена пока не изучалось. Однако известно, что дополнительное введение витамина К ускоряло заживление ран у животных, предположительно за счет влияния на свободнорадикальное окисление, пролиферацию клеток и воспаление [103]. Недостаток витамина К может способствовать сильному кровотечению, нарушению формирования костей, остеопорозу и повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний. При обследовании здоровых взрослых людей на содержание недоокислированных белков в крови скрытый дефицит витамина К выявлялся у 8–31 % [65]. Предрасполагают к развитию дефицита К хроническая болезнь почек, состояния, сопровождающиеся стеатореей, и длительный прием антибиотиков широкого спектра [66]. Предполагают, что пациентам с СЭД целесообразно принимать 35 мкг витамина К в сутки для профилактики остеопороза [11].

Минеральные вещества

Железо

Железо принимает участие в синтезе коллагена, действуя совместно с аскорбиновой кислотой на этапе гидроксилирования пролина и лизина. Помимо этого, железо в составе цитохромов участвует в формировании транс-

портной и активной форм витамина D [104]. Во время инвазивных процедур кровопотеря создает дополнительные предпосылки для развития дефицита железа и анемии. Истощение внутренних резервов и недостаточное поступление железа с пищей в такой ситуации будут не только ухудшать трофику тканей, но и нарушать синтез коллагена и замедлять репарацию тканей [105].

Мужчины, как правило, получают необходимое количество минерала из обычного рациона. Женщины потребляют с пищей меньше железа, а тратят его значительно больше, вследствие чего у них часто наблюдается скрытый или явный дефицит микроэлемента [106]. При оценке обеспеченности организма железом необходимо ориентироваться не столько на концентрацию гемоглобина в крови, сколько на содержание ферритина, отражающего тканевые запасы железа и являющегося ранним маркером латентного дефицита. Физиологическая потребность в железе составляет 10 мг у мужчин и 18 мг у женщин репродуктивного возраста. В случае выявления дефицита и для его профилактики рекомендуется пероральный прием препаратов двухвалентного железа, из которых наибольшей биодоступностью и наилучшей переносимостью обладает бисглицинат железа [107, 108]

Магний

Магний является четвертым по распространенности минералом в организме и основным двухвалентным элементом внутри клеток. Он принимает участие в образовании нуклеиновых кислот, синтезе и использовании АТФ, обмене белков, жиров, углеводов, витаминов и минералов, гормональной регуляции, контроле за интенсивностью воспалительной реакции и окислительного стресса [109]. Известно, что магний регулирует активность ферментов, контролирующих около 80% известных метаболических реакций, включая синтез и деградацию компонентов ВКМ (протеогликанов, гликозаминогликанов, коллагена и эластина). Дефицит магния в рационе питания приводит к формированию НДСТ и ослаблению механических свойств соединительной ткани [110, 111]. С дефицитом магния связывают развитие таких проявлений НДСТ, как пролапс митрального клапана, гипермобильность суставов, птоз внутренних органов, варикозная болезнь вен в юношеском возрасте, синдром вегетативной дисфункции др.

Для постановки диагноза дефицита магния невозможно ориентироваться только на его концентрацию в сыворотке крови, так как этот показатель не отражает истинные запасы магния в клетках [112]. В настоящее время более точными считаются расчет соотношения Mg/Ca в сыворотке, а также определение магния внутри клеток или в биологических жидкостях (слюна, моча). Определение магния в жидкости ротовой полости неинвазивно и легкодоступно. При обследовании женщин с НДСТ, большинство из которых имели характерные кожные фены (тонкая, просвечивающая кожа с повышенной растяжимостью и вялой, рыхлой текстурой), было показано, что содержание магния в ротовой жидкости у них снижено до $0,33 \pm 0,10$ ммоль/л, в то время как у женщин без НДСТ оно составляло $0,59 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$) [113]. Также было выявлено снижение концентрации магния в ротовой жидкости по мере увеличения количества симптомов НДСТ [114]. Доза магния, рекомендуемая при СЭД, составляет 200 мг в сутки [11].

Марганец

Марганец принимает участие в синтезе гликозаминогликанов за счет активации гликозилтрансфераз, а также стимулирует пролидазу, фермент, обеспечивающий высвобождение из белков пролина, необходимого для синтеза коллагена [115, 116]. Марганец входит в состав гиалуронансинтетазы, обеспечивающей синтез гиалуронана – желеобразной основы соединительной ткани [1]. Совместно с медью и цинком марганец является кофактором супероксиддисмутаза, ферментов эндогенной антиоксидантной системы, защищающей соединительную ткань и клетки от воздействия оксидативного стресса.

Недостаток марганца в рационе питания замедляет рост и нарушает репарацию тканей [117]. Физиологическая потребность в марганце составляет 2 мг и легко удовлетворяется с помощью определенных пищевых продуктов (пшеничные отруби, кедровые орехи, фундук, крупы) [118]. Верхний допустимый уровень потребления в составе биодобавок – 5 мг в сутки [68].

Медь

Медь является кофактором лизилоксидазы, одного из ключевых ферментов в формировании и восстановлении ВКМ, который окисляет остатки лизина в эластине и тропоколлагене. За счет этого инициируется образование ковалентных поперечных связей между отдельными сегментами тропоколлагена, их стабилизация и превращение в коллаген. Характерным проявлением дефицита меди считается развитие ДСТ, сопровождающейся повышенной растяжимостью кожи [1].

Совместно с железом медь выступает в роли ингибитора гиалуронидаз, под действием которых снижается вязкость гликозаминогликанов ВКМ. Благодаря изменениям физико-химических свойств гликозаминогликанов осуществляется модулирование биомеханических характеристик и транспорта веществ в основном веществе соединительной ткани [1].

С генетическим нарушением обмена меди связано развитие дифференцированной формы ДСТ – болезни Менкеса. При данном заболевании мутация затрагивает гены X-хромосомы, кодирующие транспортный трансмембранный белок АТР7А, отвечающий за перенос меди из просвета тонкого кишечника в кровь. Основными проявлениями заболевания являются нейродегенеративные и соединительнотканые нарушения. Лечение заболевания включает парентеральное введение комплекса медь-гистидина в первые 30 дней жизни с последующим переходом на поддерживающую терапию для стимуляции нейроразвития, снижения частоты и тяжести судорог, а также повышения выживаемости [119].

Дефицит меди у здоровых людей встречается редко, но может возникать при длительном избыточном (более 50 мг/д более 10 месяцев) потреблении цинка, нарушающего усвоение меди [120]. Снижение содержания меди в сыворотке может также происходить после тяжелой травмы, как правило, к 10-му дню, что, вероятно, связано с потерей ее с острофазовым белком церулоплазмином [121]. Физиологическая потребность в меди составляет 1 мг в сутки [62]. Для восполнения запасов меди после обширных ран, таких как ожоги, ее можно принимать перорально в комплексе с другими микронутриентами в количестве 1–2 мг в сутки [90].

Цинк

Цинк является уникальным микроэлементом, регулирующим активность около 1800 белков в организме [122]. Цинк регулирует деление клеток, синтез ДНК и белков, что крайне важно на этапе восстановления тканей. Цинк входит в состав активного центра тканевой коллагеназы и матриксных металлопротеиназ, осуществляющих лизис белков межклеточного вещества, в том числе коллагена.

Дефицит цинка приводит к нарушению репаративных процессов, ослаблению местного иммунитета и замедлению заживления раны. При операции цинк активно мобилизуется в очаг повреждения, и его концентрация достигает пика на 5-й день после хирургического вмешательства, принимая участие в реакциях воспаления, формирования грануляционной ткани и пролиферации клеток [123]. Поскольку транспортировка и обмен витамина А в организме человека происходит с участием цинка, дефицит этого микроэлемента будет приводить к относительному гиповитаминозу А в тканях.

Целесообразность назначения цинка людям, потребляющим его в достаточном количестве, остается дискуссионной, поскольку у этой группы дополнительный прием не способствовал видимому ускорению заживления ран [84]. Однако необходимо учитывать, что недостаточное потребление цинка является довольно распространенным явлением, особенно у пожилых людей, подростков, а также у людей, получающих противоязвенную и гипотензивную терапию, и женщин, принимающих гормональные противозачаточные средства [124, 125]. В связи с этим прием 15–30 мг цинка в течение 2 недель после операции может оказаться безопасным и полезным способом предотвратить манифестацию латентного дефицита [126].

Известно, что определенный вклад в формирование соединительной ткани и заживление ран вносят также бор, кремний и сера.

Бор

Бор улучшает заживление ран за счет воздействия на фибробласты и ферменты, регулирующие образование ВКМ [127]. Соединения бора продемонстрировали благоприятное воздействие на пролиферацию, миграцию и активность фибробластов в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Было показано, что бор стимулирует синтез протеогликанов и коллагена. Увеличивая синтетическую активность фибробластов, бор улучшает оборот ВКМ, что, в свою очередь, может привести к более быстрому и успешному заживлению ран. Бор также может уменьшать чрезмерное воспаление, ингибируя протеазы [128]. Ранозаживляющее действие бора наиболее сильно проявляется при использовании местных препаратов бора [129] или комбинации местного и перорального приема [130], клинических исследований в этой области с использованием пероральных препаратов бора пока нет.

Вместе с тем хорошо изучено влияние дополнительного перорального приема бора на костную ткань [131]. Бор улучшает обмен кальция, магния и витамина D, а также способен стимулировать пролиферацию и дифференциацию остеобластов [132, 133]. В условиях гиповитаминоза D прием бора способствует повышению в крови уровня 25(ОН)D₃, что, вероятно, связано со способностью бора предупреждать деградацию активной формы витамина D₃ [134].

Адекватным уровнем потребления бора считается 2 мг в день, верхний допустимый уровень потребления – 6 мг [68]. В исследованиях положительное действие на обмен соединительной ткани без развития негативных побочных эффектов оказывал дополнительный прием 3–10 мг бора в день [131, 135].

Кремний

Кремний участвует в образовании костной ткани, обеспечивая правильную организацию органических компонентов матрикса, кальцификацию и связь между гликопротеинами и клетками [136, 137].

Кремний принимает участие в синтезе коллагеновых волокон и гликозаминогликанов в костной, хрящевой и волокнистой соединительной ткани (связки). Недостаток кремния приводит к нарушению обмена в костной ткани, замедлению роста и репаративных процессов [138]. Адекватным уровнем потребления кремния считаются 30 мг в день, верхним допустимым – 50 мг [68]. Пациентам с СЭД рекомендуется принимать 3 мг/д кремния в форме диоксида для поддержания здоровья кожи и других соединительнотканых структур [11]

Сера

В организме человека сера входит в состав коллагена и принимает участие в формировании пространственной структуры молекул белка [1]. В качестве дополнительного источника серы могут быть использованы различные биологически активные вещества, такие как метилсульфонилметан (МСМ), сульфурфан и аллицин [139]. МСМ регулирует активность генов, ответственных за воспаление, формирование кожного барьера и увлажнение кожи, а также участвующих в поддержании структурной целостности кожи при старении. В исследованиях комбинация гидролизата коллагена с МСМ оказывала более выраженное влияние на состояние кожи, чем монопрепараты коллагена [140].

Пациентам с СЭД и гипермобильностью рекомендуется комбинация 1500 мг МСМ с диоксидом кремния и витамином С для формирования костей и коллагена в соединительной ткани (хрящах, сухожилиях, связках), а также для поддержки структурной целостности кожи, волос и ногтей [11, 91].

Заключение

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – частый случайно выявляемый фактор при проведении косметологических процедур и дерматологического лечения. НДСТ часто остается нераспознанной из-за отсутствия четких диагностических критериев, однако может существенно влиять на эффективность проводимых вмешательств.

Ключевыми особенностями НДСТ в эстетической медицине являются ускоренное старение кожи и нарушенные процессы регенерации, обусловленные нарушением синтеза компонентов ВКМ. Несмотря на генетическую природу патологии, адекватная диетотерапия и нутритивная поддержка с использованием гидролизатов коллагена, витаминно-минеральных комплексов и других микронутриентов позволяют оказать положительное влияние на вновь синтезируемые компоненты ВКМ кожи и других соединительнотканых структур. Потеря макро- и микронутриентов при инвазивных вмешательствах, активизация катаболических процессов и напряжение иммунитета требуют дополнительного обеспечения организма пищевыми и биологически активными

веществами. Адекватная нутритивная поддержка способна ускорить разрешение воспаления, уменьшить послеоперационный отек, снизить риск развития осложнений и обеспечить полное восстановление тканей.

Помимо макро- и микронутриентов, принимающих участие в регуляции обмена компонентов ВКМ кожи, пациентам с ДСТ для поддержки других органов и систем могут быть полезны такие вещества, как пикногенол, полифенолы, кофермент Q10, L-карнитин, гамма-линоленовая кислота и пробиотики, регулирующие энергообеспечение организма, оказывающие антиоксидантное, противовоспалительное и ангиопротекторное действие [11, 21].

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22–24 ноября 2017 года. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13 (12): 137–209. https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/Other/dst/2_2%D0%9A%D0%A0%20%D0%A0%D0%9D%D0%9C%D0%9E%D0%A2_%D0%94%D0%A1%D0%A2_%D0%BF%D0%B5%D0%B8%D0%B2%D0%B9%20%D0%BF%D0%B5%D0%B8%D0%B5%D0%B8%D0%B8%D0%B2%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%B8.pdf
2. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition) approved by the XII National Congress of Internists on 22–24 November 2017. Medical news of North Caucasus. 2018; 13 (12): 137–209. (In Russ.).
3. Абдукадилова Н.Б., Раббимова Д.Т., Хаятова З.Б. Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма. Journal of Siberian Medical Sciences. 2020; 3: 126–135. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-displaziy-soedinitelnoy-tkani-v-razvitiipatologii-razlichnyh-sistem-organizma/viewer>
4. Abdulkadirova N.B., Rabbimova D.T., Khayatova Z.B. The role of connective tissue dysplasias in pathology of various body systems. Journal of Siberian Medical Sciences. 2020; 3: 126–135. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-displaziy-soedinitelnoy-tkani-v-razvitiipatologii-razlichnyh-sistem-organizma/viewer>
5. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Пименов А.Т., Загратдинова Р.М., Сметанин М.Ю. Оценка параметров качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Терапия. 2019; 7 (3): 50–53.
6. Kononova N. Yu., Chernyshova T. E., Pimenov A. T., Zagratdinova R. M., Smetanin M. Yu. Evaluation of quality of life parameters among patients with undefined close tissue dysplasia. Therapy-journal. 2019; 7 (3): 50–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.50-53>
7. 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
8. Campos LD, Santos Junior VA, Pimentel JD, Carregá GF, 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
9. Marcos-Garcés V, Molina Aguilar P, Bea Serrano C, García Bustos V, Benavent Seguí J, Fernández-Izquierdo A, Ruiz-Sauri A. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – a morphometric and comparative study. J Anat. 2014 Jul; 225 (1): 98–108. DOI: 10.1111/joa.12186
10. Загратдинова Р.М., Саматова А.Т., Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Сигал З.М. Трансиллюминационная пульсография как метод оценки эффективности процедур коррекции преждевременного старения у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Клиническая дерматология и венерология. 2021; 20 (4): 39–44. <https://doi.org/10.17116/klnderma20212004139>
11. Zagratdinova R.M., Samatova A.T., Kononova N. Yu., Chernushova T.E., Sigal Z.M. Transillumination pulsography as a method for evaluating the effectiveness of procedures for correcting premature aging in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2021; 20 (4): 39–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klnderma20212004139>
12. Кононова Н.Ю., Загратдинова Р.М. Клинические маркеры преждевременного старения у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20 (2): 96–97. DOI: 10.17816/dv37285
13. Kononova N.Y., Zagratdinova R.M. Klinicheskie markery prezhdevremennogo stareniya u zhenshchin s nedifferentsirovannoy displaziyei soedinitel'noy tkani. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017; 20 (2): 96–97. (In Russ.). DOI: 10.17816/dv37285
14. Guedry SE, Langley BO, Schaefer K, Hanes DA. Integrative medicine for hypermobility spectrum disorders (HSD) and Ehlers-Danlos syndromes (EDS): a feasibility study. Disabil Rehabil. 2024 Dec; 46 (24): 5854–5867. DOI: 10.1080/09638288.2024.2314713
15. Dembure PP, Janko AR, Priest JH, Elsas LJ. Ascorbate regulation of collagen biosynthesis in Ehlers-Danlos syndrome, type VI. Metabolism. 1987 Jul; 36 (7): 687–91. DOI: 10.1016/0026-0495 (87) 90155-7
16. Mantle D, Wilkins RM, Pready V. A novel therapeutic strategy for Ehlers-Danlos syndrome based on nutritional supplements. Med Hypotheses. 2005; 64 (2): 279–83. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.07.023
17. Sood V, Kaul A, El-Chammas KI, Mukkada VA, Sun Q, Fei L, Santucci NR. High prevalence of gastrointestinal disorders in a large cohort of patients with joint hypermobility. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024 Jul; 79 (1): 42–47. DOI: 10.1002/jpn.3.12245
18. Thwaites PA, Gibson PR, Burgel RE. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and disorders of the gastrointestinal tract: What the gastroenterologist needs to know. J Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep; 37 (9): 1693–1709. DOI: 10.1111/jgh.15927
19. Никитина Е.А., Орлова С.В., Карушина А.И. Нутритивная поддержка при пластических операциях. Пластическая хирургия и косметология. 2012; 2: 231–240. <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/127711/>
20. Nikitina E.A., Orlova S.V., Karushina A.I. Nutritional support during plastic surgery // Plastic Surgery and Cosmetology. 2012; 2: 231–240. <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/127711/>
21. 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
22. 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
23. Xu R, Wu J, Zheng L, Zhao M. Undenatured type II collagen and its role in improving osteoarthritis. Aging Res Rev. 2023 Nov; 91: 102080. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102080
24. 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/>
25. Schön C, Knaub K, Alt W, Durkee S, Sayied 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
26. Postlethwaite AE, Wong WK, Clements P, Chatterjee S, Fessler BJ, Kang AH, Korn J, Mayes M, Merkel PA, Molitor JA, Moreland L, Rothfield N, Simms RW, Smith EA, Spiera R, Steen V, Warrington K, White B, Wigley F, Furst DE. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral type I collagen treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: I, oral type I collagen does not improve skin in all patients, but may improve skin in late-phase disease. Arthritis Rheum. 2008 Jun; 58 (6): 1810–22. DOI: 10.1002/art.23501
27. Castori M, Morlino S, Pascolini G, Blundo C, Grammatico P. Gastrointestinal and nutritional issues in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015 Mar; 169C (1): 54–75. DOI: 10.1002/ajmg.c.31431
28. 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
29. Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y, Higashi A, Kido Y, Nakabo Y, Ohtsuki K. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. J Agric Food Chem. 2005 Aug 10; 53 (16): 6531–6. DOI: 10.1021/jf050206p
30. Inacio PAQ, Chaluppe FA, Aguiar GF, Coelho CF, Vieira RP. Effects of Hydrolyzed Collagen as a Dietary Supplement on Fibroblast Activation: A Systematic Review. Nutrients. 2024 May 21; 16 (11): 1543. DOI: 10.3390/nu16111543
31. Sato K. The presence of food-derived collagen peptides in human body-structure and biological activity. Food Funct. 2017 Dec 13; 8 (12): 4325–4330. DOI: 10.1039/c7fo01275f
32. Dewi DAR, Arimuko A, Norawati L, Yenny SW, Setiasih NL, Perdiyana A, Arkania N, Nadhira F, Wiliantari N. Exploring the Impact of Hydrolyzed Collagen Oral Supplementation on Skin Rejuvenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2023 Dec 9; 15 (12): e50231. DOI: 10.7759/cureus.50231
33. König D, Oesser S, Scharla S, Zdzienicka D, Gollhofer A. Specific Collagen Peptides Improve Bone Mineral Density and Bone Markers in Postmenopausal Women-A Randomized Controlled Study. Nutrients. 2018 Jan 16; 10 (1): 97. DOI: 10.3390/nu10010097
34. 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
35. Reilly DM, Kynaston L, Naseem S, Proudman E, Lacey D. A Clinical Trial Shows Improvement in Skin Collagen, Hydration, Elasticity, Wrinkles, Scalp, and Hair Condition following 12-Week Oral Intake of a Supplement Containing Hydrolyzed Collagen. Dermatol Res Pract. 2024 Jul 10; 2024: 8752787. DOI: 10.1155/2024/8752787
36. Hexsel D, Zague V, Schunck M, Siega C, Camozzato FO, Oesser S. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. J Cosmet Dermatol. 2017 Dec; 16 (4): 520–526. DOI: 10.1111/jocd.12393
37. Bischof D, Maltz AM, Stafilidis S, König D. Impact of Collagen Peptide Supplementation in Combination with Long-Term Physical Training on Strength, Musculotendinous Remodeling, Functional Recovery, and Body Composition in Healthy Adults: A Systematic Review with Meta-analysis. Sports Med. 2024 Nov; 54 (11): 2865–2888. DOI: 10.1007/s40279-024-02079-0
38. Clark KL, Sebastianelli W, Flechenhar KR, Aukerman DF, Meza F, Millard RL, Deitch JR, Sherbondy PS, Albert A. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. Curr Med Res Opin. 2008 May; 24 (5): 1485–96. DOI: 10.1185/030079908x291967
39. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol. 2021 Dec; 60 (12): 1449–1461. DOI: 10.1111/ijd.15518
40. Pu SY, Huang YL, Pu CM, Kang YN, Hoang KD, Chen KH, Chen C. Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2023 Apr 26; 15 (9): 2080. DOI: 10.3390/nu15092080
41. Rocha M.S., Aquino L.L. de, Barbosa L.L., Souza I.L. de, Carvalho E.M. de, Brites L.E.O., Gonçalves G. de O., Lopes V.B., Silva J.N.F. Clinical Studies and Meta-Analysis on the Effects of Collagen, Vitamin, and Nutrient Supplementation for the Rejuvenation of Collagenic Fibers: A Systematic Review. International Journal of Nurology. 2024; 17. DOI: 10.54448/ijn24102
42. Hajj J, Sizemore B, Singh K. Impact of Epigenetics, Diet, and Nutrition-Related Pathologies on Wound Healing. Int J Mol Sci. 2024 Sep 28; 25 (19): 10474. DOI: 10.3390/ijms251910474
43. Ju M, Kim Y, Seo KW. Role of nutrition in wound healing and nutritional recommendations for promotion of wound healing: a narrative review. Ann Clin Nutr Metab. 2023; 15 (3): 67–71. DOI: 10.15747/ACNM.2023.15.3.67
44. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. Nutr Clin Pract. 2005 Feb; 20 (1): 52–61. DOI: 10.1177/011542650502000152
45. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. Nutrients. 2021 Jul 22; 13 (8): 2498. DOI: 10.3390/nu13082498
46. Oomen CM, van Erk MJ, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Arginine intake and risk of coronary heart disease mortality in elderly men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 2134–9.
47. King DE, Mainous AG 3rd, Geesey ME. Variation in L-arginine intake follow demographics and lifestyle factors that may impact cardiovascular disease risk. Nutr Res. 2008 Jan; 28 (1): 21–4. DOI: 10.1016/j.nutres.2007.11.003
48. Ellinger S. Micronutrients, Arginine, and Glutamine: Does Supplementation Provide an Efficient Tool for Prevention and Treatment of Different Kinds of Wounds? Adv Wound Care (New Rochelle). 2014 Nov 1; 3 (11): 691–707. DOI: 10.1089/wound.2013.0482
49. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. J Nutr. 2001 Sep; 131 (9 Suppl): 2543S–9S; discussion 2550S–1S. DOI: 10.1093/jn/131.9.2543S
50. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. Altern Med Rev. 2003 Nov; 8 (4): 359–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14653765/>
51. Wischmeyer PE. The glutamine debate in surgery and critical care. Curr Opin Crit Care. 2019 Aug 25; 24 (3): 322–328. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000633
52. Souba WW. Glutamine, fibroblasts, and wounds. In: Glutamine Physiology, Biochemistry, and Nutrition in Critical Illness. Austin, TX: R. G. Landes Company. 1992; 67–69. <https://archive.org/details/glutaminphysiol000souba>
53. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo-Gonzalez JC, Pichard C, Preiser JC, Szczeklik W, van Zanten ARH, Bischoff SC. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2023 Sep; 42 (9): 1671–1689. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.07.011
54. McCarty MF. Glucosamine for wound healing. Med Hypotheses. 1996 Oct; 47 (4): 273–5. DOI: 10.1016/s0306-9877 (96) 90066-3
55. Zupanets IA, Bezdelko NV, Dedukh NV, Otrishko IA. Experimental study of the effect of glucosamine hydrochloride on metabolic and repair processes in connective tissue structures. Eksp Klin Farmakol. 2002; 65: 67–69. [Article in Russian.]
56. Кышко О.В., Дыдыкина И.С., Савькова М.В., Крючко П.В., Чиликов В.В. Патогенетические аспекты недостаточности матрикса при синдроме дисплазии соединительной ткани. Вопросы питания. 2020; 89 (5): 35–43. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064
57. Кышко О.В., Дыдыкина И.С., Савькова М.В., Крючко П.В., Чиликов В.В. Pathogenetic aspects of matrix deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 35–43. (In Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064

51. Castori M, Bruschini M, Blundo C. Nutritional Supplementation in Ehlers-Danlos Syndrome. In: *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2023 Nov 21]. P. 161–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012414623000175>
52. Beckers AB, Kesztelyi D, Fikree A, Vork L, Masclee A, Farmer AD, Aziz Q. Gastrointestinal disorders in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: A review for the gastroenterologist. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Aug; 29 (8). DOI: 10.1111/nmo.13013
53. Nicosia RF, Belser P, Bonanno E, Diven J. Regulation of angiogenesis in vitro by collagen metabolism. *In Vitro Cell Dev Biol*. 1991 Dec; 27A (12): 961–6. DOI: 10.1007/BF02631124
54. Bhoot HR, Zamwar UM, Chakole S, Anjankar A. Dietary Sources, Bioavailability, and Functions of Ascorbic Acid (Vitamin C) and Its Role in the Common Cold, Tissue Healing, and Iron Metabolism. *Cureus*. 2023 Nov 23; 15 (11): e49308. DOI: 10.7759/cureus.49308
55. Goetzl EJ, Wasserman SI, Gigli I, Austen KF. Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *J Clin Invest*. 1974 Mar; 53 (3): 813–8. DOI: 10.1172/JCI107620
56. Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Dec; 85 (24): 9748–52. DOI: 10.1073/pnas.85.24.9748
57. Shukla A, Rasik AM, Patnaik GK. Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defence enzymes in a healing cutaneous wound. *Free Radic Res*. 1997 Feb; 26 (2): 93–101. DOI: 10.3109/10715769709097788
58. Hujuel PP, Hujuel MLA. Vitamin C and scar strength: analysis of a historical trial and implications for collagen-related pathologies. *Am J Clin Nutr*. 2022 Jan 11; 115 (1): 8–17. DOI: 10.1093/ajcn/nqab262
59. Yeowell HN, Walker LC, Marshall MK, Murad S, Pinnell SR. The mRNA and the activity of lysyl hydroxylase are up-regulated by the administration of ascorbate and hydralazine to human skin fibroblasts from a patient with Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Arch Biochem Biophys*. 1995 Apr 30; 321 (2): 510–6. DOI: 10.1006/abbi.1995.1424
60. Elsas LJ 2nd, Miller RL, Pinnell SR. Inherited human collagen lysyl hydroxylase deficiency; ascorbic acid response. *J Pediatr*. 1978 Mar; 92 (3): 378–84. DOI: 10.1016/S0022-3476 (78) 80423-5
61. Shashikiran U, Rastogi A, Gupta RP, Sabir M. Ehler-Danlos syndrome type VI variant presenting with recurrent respiratory infections and responding to high dose vitamin C. *J Assoc Physicians India*. 1999 May; 47 (5): 554–5. PMID: 10778573. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10778573/>
62. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979, Methodical recommendations MR 2.3.1.0253–21 “Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation”, approved by the Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation 22.07.2021. (In Russ.). https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
63. Pisalsakul N, Pinnoi C, Sufanahvivul N, Kamolratanakul P. Taking 200 mg Vitamin C Three Times per Day Improved Extracorporeal Shock Wave Healing Parameters: A Randomized Clinical Trial. *Int J Dent*. 2022 Mar 10; 2022: 6437200. DOI: 10.1155/2022/6437200
64. Shibus N, Humphers JM, Agarwal MR, Jupiter DC. Efficacy and safety of high-dose vitamin C on complex regional pain syndrome in extremity trauma and surgery – systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Surg*. 2013 Jan-Feb; 52 (1): 62–6. DOI: 10.1053/j.jfas.2012.08.003
65. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Cosser MP, Gundogan K, Lepp HL, de Man AME, Muscogiuri G, Pietka M, Pironi L, Rezz S, Cuerdo C. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022 Jun; 41 (6): 1357–1424. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.015, Epub 2022 Feb 26. Erratum in: *Clin Nutr*. 2024 Apr; 43 (4): 1024. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.03.004
66. Berger MM, Shenkin A, Dizdaz OS, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Cosser MP, Gundogan K, Lepp HL, de Man AME, Muscogiuri G, Pietka M, Pironi L, Rezz S, Schweinlin A, Cuerdo C. ESPEN practical short micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2024 Mar; 43 (3): 825–857. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.01.030. Epub 2024 Jan 30. Erratum in: *Clin Nutr*. 2025 Jul; 50: 75. DOI: 10.1016/j.clnu.2025.04.020
67. Malfait F, Symoens S, Syx D. Classic Ehlers-Danlos Syndrome. 2007 May 29 [Updated 2024 Feb 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244/>
68. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299). http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/depsanmer/sanmer/Pages/P2_299.aspx, Uniform Sanitary Epidemiological and Hygienic Requirements for the Goods Subject to Sanitary and Epidemiological Supervision (Control) (approved by the Decision of the Customs Union Commission No. 299, dated May 28, 2010). (In Russ.). http://www.eurasiancommission.org/en/act/texnreg/depsanmer/sanmer/Pages/P2_299.aspx
69. Jiang K, Tang K, Liu H, Xu H, Ye Z, Chen Z. Ascorbic Acid Supplements and Kidney Stones Incidence Among Men and Women: A systematic review and meta-analysis. *Urol J*. 2019 May; 16 (2): 115–120. DOI: 10.22037/uj.v0i0.4275
70. Ferraro PM, Curhan G, Gambaro G, Taylor EN. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar; 67 (3): 400–7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.09.005
71. Calder PC, Kreider RB, McKay DL. Enhanced Vitamin C Delivery: A Systematic Literature Review Assessing the Efficacy and Safety of Alternative Supplement Forms in Healthy Adults. *Nutrients*. 2025 Jan 14; 17 (2): 279. DOI: 10.3390/nu17020279
72. Коденцова В. М., Бекетова Н. А., Никитюк Д. Б., Тутельян В. А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018; 21 (4): 32–37.
73. Коденцова В. М., Бекетова Н. А., Никитюк Д. Б., Тутельян В. А. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21 (4): 32–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201821432>
74. Alvarez OM, Gilbreath RL. Effect of dietary thiamine on intermolecular collagen cross-linking during wound repair: a mechanical and biochemical assessment. *J Trauma*. 1982 Jan; 22 (1): 20–4. DOI: 10.1097/00005373-198201000-00005
75. Hom DB, Davis ME. Reducing Risks for Poor Surgical Wound Healing. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2023 May; 31 (2): 171–181. DOI: 10.1016/j.fsc.2023.01.002
76. Aljaadi AM, Devlin AM, Green TJ. Riboflavin intake and status and relationship to anemia. *Nutr Rev*. 2022 Dec 6; 81 (11): 114–132. DOI: 10.1093/nutrit/nuac043
77. McNulty H, Pentieva K, Ward M. Causes and Clinical Sequelae of Riboflavin Deficiency. *Annu Rev Nutr*. 2023 Aug 21; 43: 101–122. DOI: 10.1146/annurev-nutr-061121-084407
78. Trackman PC. Enzymatic and non-enzymatic functions of the lysyl oxidase family in bone. *Matrix Biol*. 2016 May-Jul; 52–54: 7–18. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.01.001
79. Tane N, Takeda T, Shioji T, Ohyama H, Itoh H. Effect of vitamin B6 deficiency on collagen metabolism in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1976; 22 (2): 105–14. DOI: 10.3177/jnsv.22.105
80. Inubushi T, Takasawa T, Tuboi Y, Watanabe N, Aki K, Kafunuma N. Changes of glucose metabolism and skin-collagen neogenesis in vitamin B6 deficiency. *Biofactors*. 2005; 23 (2): 59–67. DOI: 10.1002/biof.5520230201
81. Aprahamian M, Dentinger A, Stock-Damgé C, Kouassi JC, Grenier JF. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *Am J Clin Nutr*. 1985 Mar; 41 (3): 578–89. DOI: 10.1093/ajcn/41.3.578
82. Vaxman F, Olender S, Lambert A, Nisand G, Aprahamian M, Bruch JF, Didier E, Volkmar P, Grenier JF. Effect of pantothenic acid and ascorbic acid supplementation on human skin wound healing process. A double-blind, prospective and randomized trial. *Eur Surg Res*. 1995; 27 (3): 158–66. DOI: 10.1159/000129395. PMID: 7781653
83. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, Molnar JA. Vitamin A and Wound Healing. *Nutr Clin Pract*. 2019 Dec; 34 (6): 839–849. DOI: 10.1002/ncp.10420
84. Polcz ME, Barbul A. The Role of Vitamin A in Wound Healing. *Nutr Clin Pract*. 2019 Oct; 34 (5): 695–700. DOI: 10.1002/ncp.10376
85. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am*. 2003 Jun; 83 (3): 571–96. DOI: 10.1016/S0039-6109 (02) 00193-7
86. Langemo D, Anderson J, Hanson D, Hunter S, Thompson P, Posthauer ME. Nutritional considerations in wound care. *Adv Skin Wound Care*. 2006 Jul-Aug; 19 (6): 297–8, 300, 303. DOI: 10.1097/00129334-200607000-00007
87. Winsey K, Simon RJ, Levenson SM, Seifert E, Demetriou AA. Effect of supplemental vitamin A on colon anastomotic healing in rats given preoperative irradiation. *Am J Surg*. 1987 Feb; 153 (2): 153–6. DOI: 10.1016/0002-9610 (87) 90806-3
88. Haws M, Brown RE, Suchy H, Roth A. Vitamin A-soaked gel foam sponges and wound healing in steroid-treated animals. *Ann Plast Surg*. 1994 Apr; 32 (4): 418–22. DOI: 10.1097/0000637-199404000-00017
89. Phillips JD, Kim CS, Fonksrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg*. 1992 Jan; 163 (1): 71–7. DOI: 10.1016/0002-9610 (92) 90255-p
90. Talas DU, Nayci A, Atis S, Comelekoglu U, Polat A, Bagdatoglu C, Renda N. The effects of corticosteroids and vitamin A on the healing of tracheal anastomoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Feb; 67 (2): 109–16. DOI: 10.1016/S0165-5876 (02) 00347-6
91. Saeg F, Orazi R, Bowers GM, Janis JE. Evidence-Based Nutritional Interventions in Wound Care. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Jul 1; 148 (1): 226–238. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008061
92. Do T, Diamond S, Green C, Warren M. Nutritional Implications of Patients with Dysautonomia and Hypermobility Syndromes. *Curr Nutr Rep*. 2021 Dec; 10 (4): 324–333. DOI: 10.1007/s13668-021-00373-1
93. Saito M. [Elevated plasma concentration of homocysteine, low level of vitamin B6, pyridoxal, and vitamin D insufficiency in patients with hip fracture: a possible explanation for detrimental cross-link pattern in bone collagen]. *Clin Calcium*. 2006 Dec; 16 (12): 1974–84. Japanese. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17142927/>
94. Nawabi DH, Chin FK, Keen RW, Haddad FS. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Apr; 92 (4): 496–9. DOI: 10.1302/0301-620X.92B3.23535
95. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int*. 2004 Sep; 75 (3): 183–8. DOI: 10.1007/s00223-004-0167-0
96. Di Monaco M, Vallerio F, Di Monaco R, Maufino F, Cavanna A. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and functional recovery after hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Jan; 86 (1): 64–8. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.02.013
97. Ramesh KV, Mahindrakar MB, Bhat EP. A new role for vitamin D: cholecalciferol promotes dermal wound strength and re-epithelialization. *Indian J Exp Biol*. 1993 Sep; 31 (9): 778–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8276449/>
98. Gamady A, Karen R, Ron D, Liberman UA, Ravid A. Vitamin D enhances mitogenesis mediated by keratinocyte growth factor receptor in keratinocytes. *J Cell Biochem*. 2003 Jun 1; 89 (3): 440–9. DOI: 10.1002/jcb.10508
99. Karanova T. L., Golovatyuk K. A., Mikhaylova A. A., Suplotova L. A., Troshina E. A., Rozhinskaya L. Ya. The first Russian multicenter non-interventional registry Phase III study of vitamin D deficiency and insufficiency prevalence among adults in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023; 26 (1): 13–23. (In Russ.) DOI: 10.14341/osteol2964
100. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, Lips P, Mitchell DM, Murad MH, Powers S, Rao SD, Scragg R, Tayek JA, Valant AM, Walsh JME, McCartney CR. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 12; 109 (8): 1907–1947. DOI: 10.1210/clinem/dgae290
101. Wang JJ, Quak GS, Lee HB, Foo LX, Tay P, Mah SM, Tong C, Koh FH. The Role of Vitamin D Supplementation in Enhancing Muscle Strength Post-Surgery: A Systemic Review. *Nutrients*. 2025 Apr 29; 17 (9): 1512. DOI: 10.3390/nu17091512
102. Kinesya E, Santoso D, Gde Arya N, Putri Cintya E, Seriari Ambarini P, Kinesya B, Stephanie Kartijito M, Mannagalli Y. Vitamin D as adjuvant therapy for diabetic foot ulcers: Systematic review and meta-analysis approach. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Apr; 54: 137–143. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.01.011
103. Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 30; 6 (1): 64. DOI: 10.1038/s41572-020-0194-9
104. Tang S, Ruan Z, Ma A, Wang D, Kou J. Effect of vitamin K on wound healing: A systematic review and meta-analysis based on preclinical studies. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 2; 13: 1063349. DOI: 10.3389/fphar.2022.1063349
105. Toxqui L, Vaquero MP. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: a hypothesis. *Nutrients*. 2015 Apr 2; 7 (4): 2324–44. DOI: 10.3390/nu7042324
106. Edmonds L. Nutrition and wound healing: putting theory into practice. *Br J Community Nurs*. 2007 Dec; 12 (12): 531–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18361172/>
107. United Nations Children's Fund, United Nations Population, World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2011. P. 114.
108. Fischer JAJ, Cherian AM, Bone JN, Karakochuk CD. The effects of oral ferrous bisglycinate supplementation on hemoglobin and ferritin concentrations in adults and children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2023 Jul 10; 81 (8): 904–920. DOI: 10.1093/nutrit/nuac106
109. Bagna R, Spada E, Mazzone R, Saracco P, Boetti T, Cester EA, Bertino E, Coscia A. Efficacy of Supplementation with Iron Sulfate Compared to Iron Bisglycinate Chelate in Preterm Infants. *Curr Pediatr Rev*. 2018; 14 (2): 123–129. DOI: 10.2174/1573396314666180124101059
110. Catalano A, Bellone F, Chilà D, Laddo S, Corica F. Magnesium disorders: Myth or facts? *Eur J Intern Med*. 2019 Dec; 70: e22–e24. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.013
111. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *РМЖ*. 2008; 4: 230–238.
112. Torshin I. Ju., Gromova O. A. Dysplasia of connective tissue, cellular biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *RMZh*. 2008; 4: 230–238. (In Russ.). https://www.rmj.ru/articles/fundamentalnaya_meditina/Dislaziya_soeidinitelnoy_tkani_kletchnaya_biologiya_i_molekulyarnye_mehanizmy_vozdeystviya_magniya/
113. Gromova O. A., Kalacheva A. G., Torshin I. Ju., Judina N. V., Egorova E. Ju., Grishina T. R. and Semenov V. A., Prozorova N. V., Suhanova T. Ju., Belinskaja A. Ju. On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 2. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2014; 3: 6–11. (In Russ.).
114. Ismail AAA, Ismail AA. Chronic magnesium deficiency and human disease: time for reappraisal? *QJM*. 2018 Nov 1; 111 (11): 759–763. DOI: 10.1093/qjmed/hcx186
115. Кононова Н. Ю., Бутомина Е. Г., Иванов В. Г., Максимова М. В. Оценка уровня магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Вестник Удмуртского университета. Серия (Биология. Науки о Земле). 2017; 3: 362–367. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-urovnya-magniya-v-rotovoy-zhidkosti-u-zhenshin-s-ndifferentsirovannoy-dislaziiy-soeidinitelnoy-tkani> (дата обращения: 05.07.2025).
116. Kononova N. Yu., Butolina E. G., Ivanov V. G., Maximova M. V. Evaluation of magnesium level in oral liquid of women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of Udmurt University. Series (Biology. Earth Sciences)*. 2017; 27 (3): 362–367. (In Russ.).

114. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Пименов А.Т., Стерхова Е.В., Сметанин М.Ю. Изучение корреляции между количеством фенов неидентифицированной дисплазии соединительной ткани и уровнем магния в ротовой жидкости. *Терапия*. 2018; 6 (24): 97–102. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.6.97-102>.
- Kononova N. Yu., Chernyshova T. E., Pimenov A. T., Sterkhova E. V., Smetanin M. Yu. Study of the correlation between the number of unidentified connective tissue dysplasia phenes and the level of magnesium in the oral fluid. *Terapiya [Therapy]*. 2018; 6 (24): 97–102. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.6.97-102>
115. Bolze MS, Reeves RD, Lindbeck FE, Kemp SE, Elders MJ. Influence of manganese on growth, somatomedin and glycosaminoglycan metabolism. *J Nutr*. 1985 Mar; 115 (3): 352–8. DOI: 10.1093/jn/115.3.352
116. Muszyńska A, Patka J, Gorodkiewicz E. The mechanism of daunorubicin-induced inhibition of prokollagenase activity in human skin fibroblasts and its implication to impaired collagen biosynthesis. *Exp Toxicol Pathol*. 2000 May; 52 (2): 149–55. DOI: 10.1016/S0940-2993 (00) 80108-6
117. Shetlar MR, Shetlar CL. The role of manganese in wound healing. In: Klimis-Tavantzis DL, ed. *Manganese in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, Inc.; 1994: 145–157. https://books.google.ru/books/about/Manganese_in_Health_and_Disease.html?id=vhni0StgWYC&redir_esc=y
118. Danish Food Composition Data version 7. http://www.foodcomp.dk/v7/fcd_b_foodnutrlist.asp?CompId=0065
119. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Soute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019 Jan; 126 (1): 6–13. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.12.005
120. Santos HO, Teixeira FJ, Schoenfeld BJ. Dietary vs. pharmacological doses of zinc: A clinical review. *Clin Nutr*. 2020 May; 39 (5): 1345–1353. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.06.024
121. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty*. 2009; 9: e9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2642618/>
122. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2008. 957 с. Rebrov V. G., Gromova O. A. Vitamins, macro- and microelements. Moscow: GEOTAR-MED, 2008. 957 p.
123. Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. *J Anat*. 1999 Oct; 195 (Pt 3): 375–86. DOI: 10.1046/j.1469-7580.1999.19530375.x
124. Rudman D, Abbasi AA, Isaacson K, Karpiuk E. Observations on the nutrient intakes of eating-dependent nursing home residents: underutilization of micronutrient supplements. *J Am Coll Nutr*. 1995 Dec; 14 (6): 604–13. DOI: 10.1080/07315724
125. Орлова С.В., Никитина Е.А. Оптимизация питания как средство повышения эффективности лекарственной терапии. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 16–20 апреля 2007 г. Сборник лекций для практикующих врачей. Москва, 2008. Т. 1. С. 252–267.
- Orlova S. V., Nikitina E. A. Optimization of nutrition as a means of increasing the effectiveness of drug therapy. XIV Russian National Congress «Man and Medicine», Moscow, April 16–20, 2007. Collection of lectures for practicing physicians. Moscow, 2008. Vol. 1. P. 252–267.
126. Lown D. Wound healing. In: Matarese LE, Gottschlich MM, eds. *Contemporary Nutrition Support Practice: A Clinical Guide*. Philadelphia, PA: WB Saunders. 1998: 583–9.
127. Pizzorno L. Nothing Boring About Boron. *Integr Med (Encinitas)*. 2015 Aug; 14 (4): 35–48. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4712861/>
128. Sedighi-Pirsarai N, Tamimi A, Sadeghi Khamaneh F, Dadras-Jeddi S, Javaheri N. Boron in wound healing: a comprehensive investigation of its diverse mechanisms. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024 Oct 30; 12: 1475584. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1475584
129. Şahin F, Farshbaf-Khalili A, Alihosseini S, Sarbaksh P, Pirouzpanah MS, Aysan E, Doğan A, Gharekhan A, Khoshbaten M, Pirouzpanah MB. The efficacy of topical sodium pentaborate formulation on hemorrhoid disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Heliyon*. 2024 Feb 29; 10 (5): e27215. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27215
130. Konca M., Korkmaz M. Comparison of effects of administration of oral or topical boron on wound healing and oxidative stress in rats. *Kocatepe Veterinary J*. 2020; 13 (1): 11–18. DOI: 10.30607/kvj.646939
131. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, Infantino V, Gasparri C, Iannello G, Perna S, Riva A, Petrangolini G, Tartara A. Pivotal role of boron supplementation on bone health: A narrative review. *J Trace Elem Med Biol*. 2020 Dec; 62: 126577. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126577
132. Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2003; 43 (2): 219–31. DOI: 10.1080/10408690390826491
133. Samman S, Naghii MR, Lyons Wall PM, Verus AP. The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals. *Biol Trace Elem Res*. 1998 Winter; 66 (1–3): 227–35. DOI: 10.1007/BF02783140
134. Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. Up-regulatory impact of boron on vitamin D function – does it reflect inhibition of 24-hydroxylase? *Med Hypotheses*. 2004; 63 (6): 1054–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2003.12.053
135. Rondanelli M, Faliva MA, Barile GC, Cavioni A, Mansueto F, Mazzola G, Oberlo L, Patelli Z, Pirala M, Tartara A, Riva A, Petrangolini G, Peroni G. Nutrition, Physical Activity, and Dietary Supplementation to Prevent Bone Mineral Density Loss: A Food Pyramid. *Nutrients*. 2021 Dec 24; 14 (1): 74. DOI: 10.3390/nu14010074
136. Seaborn CD, Nielsen FH. Silicon deprivation and arginine and cystine supplementation affect bone collagen and bone and plasma trace mineral concentrations in rats. *J Trace Elem Exp Med*. 2002; 15: 113–122. <https://doi.org/10.1002/jtra.10011>
137. Nielsen FH, Poellot R. Dietary silicon affects bone turnover differently in ovariectomized and sham-operated growing rats. *J Trace Elements Exper Med*. 2004; 17 (3): 137–149. <https://doi.org/10.1002/jtra.20004>
138. Spector TD, Calomme MR, Anderson S, Swaminathan R, Jugdaohsingh R, Berghe DAV et al. Effect on bone turnover and BMD of low dose oral silicon as an adjunct to calcium/vitamin D3 in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005; 20 (9): 1172–1172. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.20097>
139. Singh H, Kamal YT, Pandohee J, Mishra AK, Biswas A, Mohanto S, Kumar A, Nag S, Mishra A, Singh M, Gupta H, Chopra H. Dietary phytochemicals alleviate the premature skin aging: A comprehensive review. *Exp Gerontol*. 2025 Jan; 199: 112660. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112660
140. Pogačnik T, Žmleek J, Hristov H, et al. The effect of a 12-week dietary intake of food supplements containing collagen and MSM on dermis density and other skin parameters: a double-blind, placebo-controlled, randomised four-way study comparing the efficacy of three test products. *J Funct Foods*. 2023; 115: 105838–51. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105838>

Статья поступила / Received 15.07.2025
Получена после рецензирования / Revised 22.07.2025
Принята в печать / Accepted 23.07.2025

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, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста¹, директор², гл. внештатный детский специалист невролог ДЗМ, гл. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации Минздрава России. 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

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

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

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

Для цитирования: Никитина Е.А., Орлова С.В., Батышева Т.Т., Балашова Н.В., Алексеева М.В. Неидентифицированная дисплазия соединительной ткани и кожа: что делать? *Позиция диетолога. Медицинский алфавит*. 2025; (19): 60–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-60-70>

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, research fellow², expert of 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 Nutrition¹, Chief Researcher². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Batyshova Tatyana T., DM Sci (habil.), professor, Honored Doctor of the Russian Federation, head of Dept of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Childhood Psychology¹, director², chief freelance pediatric neurologist of the Moscow Health Department, chief freelance pediatric specialist in medical rehabilitation of the Russian Ministry of Health. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Balashova Natalya V., PhD Bio, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors⁴. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Alekseeva Marina V., Ph.D., 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 Dept of Health, Moscow, Russia

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

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

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

For citation: Nikitina E. A., Orlova S. V., Batysheva T. T., Balashova N. V., Alekseeva M. V. Undifferentiated connective tissue dysplasia and skin: what to do? *Dietitian's position. Medical alphabet*. 2025; (19): 60–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-60-70>



Информация о компании Nature's Bounty

Nature's Bounty – профессиональный бренд, производящий нутриенты высокого качества на протяжении более 50 лет.

Продукты Nature's Bounty – это оптимально сбалансированные формулы, новейшие технологии производства и натуральные ингредиенты.

Производственные мощности Nature's Bounty соответствуют международным стандартам GMP. Продукция представлена в аптеках.

Официальный сайт компании **www.naturesbounty.ru**