

Наукова стаття

## Ефективність ін'єкції гідролізованого пептиду колагену для лікування болю в колатеральних зв'язках:

### Рандомізоване контрольоване дослідження

Binh Luu Thi<sup>1,2\*</sup>; Lan Tran Thi<sup>3</sup>; Minh Hang Hoang Thi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Thai Nguyen Province Health Department, Vietnam.

<sup>2</sup>Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, Vietnam.

<sup>3</sup>Thai Nguyen National Hospital, Vietnam.

\*Corresponding Author: **Binh Luu Thi**

Thai Nguyen Province Health Department, Vietnam.

Email: [luuthibinh@tump.edu.vn](mailto:luuthibinh@tump.edu.vn)

#### Інформація

Відправлена: Oct 31, 2023

Прийнята: Nov 23, 2023

Надрукована: Nov 30, 2023

Archived: [www.jclinmedsurgery.com](http://www.jclinmedsurgery.com)

Copyright: © Binh Luu T (2023).

#### Анотація

**Мета:** Біль у колатеральних зв'язках є станом опорно-рухового апарату, що спричиняє запалення коліна, яке часто вражає спортсменів. Незважаючи на наявність різноманітних методів лікування, боротьба з патофізіологічною деградацією колагену не вдається. Гідролізовані колагенові пептиди можуть допомогти пошкодженим тканинам в процесі відновлення, але досі немає даних про місцеве введення колагенових пептидів, дані доступні лише щодо пероральних добавок.

**Методи:** рандомізоване контрольоване дослідження оцінювало ефективність ін'єкцій гідролізованого пептиду колагену (Tiss'You, Республіка Сан-Маріно) для лікування постійного болю колатеральних зв'язок. Шістдесят два пацієнти з ультразвуково підтвердженим запаленням були розділені на дві групи. Основна група (31 пацієнт) отримувала пероральні знеболюючі засоби та ін'єкцію колагенового пептиду, а контрольна група (31 пацієнт) отримувала пероральні знеболюючі засоби та ін'єкцію депо-медролу.

**Результати:** досліджувана група продемонструвала значне покращення у полегшенні болю, функціональному статусі та якості життя, вимірюваному за візуальною аналоговою шкалою та індексом остеоартриту університетів Західного Онтаріо та Макмастера (WOMAC) через шість місяців. УЗД підтвердило загоєння зв'язок в обох групах без спостережуваних відмінностей. Дослідницька група повідомила про вищу задоволеність і відсутність побічних ефектів.

**Висновок:** ін'єкції гідролізованого пептиду колагену можуть ефективно та безпечно лікувати біль колатеральних зв'язок. Це дослідження пропонує зрозуміти цей новий новий варіант лікування, використовуючи здатність пептидів колагену сприяти відновленню тканин. Для підтвердження цих висновків необхідні подальші дослідження з більшими зразками та більш тривале спостереження.

**Рівень доказовості:** I (рандомізоване контрольоване дослідження).

**Ключові слова:** біль у колатеральних зв'язках; Біль у колінах; Нестабільність коліна; Спортивна травма; ін'єкції пептиду колагену; Загоєння зв'язок; Лікування зв'язок; Рандомізоване контрольоване дослідження.

## Передумова

Біль у колатеральних зв'язках є поширеним захворюванням опорно-рухового апарату, яке вражає активних і спортивних людей, яке характеризується запаленням і дискомфортом у зв'язках, що оточують коліно. Як медіальна, так і латеральна колатеральні зв'язки є важливими стабілізаторами колінного суглоба проти варусного стресу. Біль, запалення і навіть травма можуть бути наслідком різних сил, включаючи обертальні, варусні, розгинальні та поступальні рухи в результаті прямої або безконтактної травми [6]. Ізольоване ушкодження колатеральної зв'язки становить лише 2% ушкоджень колінного суглоба [10], і воно зазвичай пов'язане з силами меншої величини, що призводить до пошкодження нижчого ступеня. Теніс і гімнастика мають вищий ризик травми LCL, але можуть виникнути під час будь-якої спортивної діяльності [2]. Пацієнти з травмами LCL зазвичай відчувають тупий біль і можуть повідомляти про відчуття нестабільності, особливо під час коротких навантажень.

Хоча запалення колатеральних зв'язок зазвичай має доброякісний перебіг, воно може легко рецидивувати, що призводить до таких ускладнень, як розрив зв'язок і компресія нерва. Лікування цього стану зазвичай включає відпочинок, реабілітаційну фізіотерапію, системні та місцеві анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикоїди та збагачену тромбоцитами плазму [5]. Однак застосування НПЗП є ефективним лише протягом короткого періоду та має негативний вплив на шлунок, кишечник, печінку та нирки [6,5]. Місцеві ін'єкції кортикостероїдів є популярним методом знеболення, але їх швидка, але короткочасна дія може спричинити атрофію підшкірної жирової клітковини, втрату пігментації шкіри навколо місця ін'єкції та пошкодження зв'язок [13]. Терапія збагаченою тромбоцитами плазмою є альтернативним методом лікування, але має багато протипоказань, у тому числі для пацієнтів із захворюваннями крові та високою вартістю [9].

Останнім часом додавання гідролізованих пептидів колагену стало новою тенденцією для лікування гострих і хронічних захворювань опорно-рухового апарату [1]. Колаген є найпоширенішим білком в організмі людини і забезпечує структурну підтримку різних тканин, таких як шкіра, кістки, хрящі та сухожилля. Пептиди колагену отримують шляхом ферментативного гідролізу колагену, який розщеплює більші молекули колагену на менші пептиди. Розмір колагенових пептидів є важливою характеристикою, оскільки він визначає їх біодоступність і абсорбцію в організмі [4]. Колагенові пептиди мають молекулярну масу менше 3000 Дальтон і унікальну властивість, включаючи високу біосумісність і низьку імуногенність [11]. Хоча пероральний прийом традиційно був найпоширенішим способом доповнення пептидами колагену, препарати для прямого введення були розроблені, щоб подолати обмеження поглинання та розподілу. Це особливо корисно для лікування локалізованих захворювань, таких як біль у суглобах, де місцеве застосування може бути більш ефективним, ніж пероральний [3].

Пептиди колагену здійснюють свою дію через складні механізми, що включають різні шляхи, які ще не повністю вивчені. Проте дослідження показують, що пептиди колагену можуть взаємодіяти з багатьма рецепторами клітинної поверхні, включаючи інтегрини, DDR, GPVI, OSCAR і LRC. Ці взаємодії активують сигнальні шляхи, які відіграють важливу роль у клітинних процесах, таких як проліферація, диференціювання, міграція та виживання. Зв'язування колагену з інтегринами на поверхні клітини запускає біохімічні процеси, активуючи такі шляхи, як кіназа фокальної адгезії (FAK) і мітоген-активована протеїнкіназа (МАРК).

Ці шляхи регулюють такі важливі процеси, як клітинна проліферація, диференціація, виживання, ремоделювання позаклітинного матриксу та синтез колагену. Активація інтегринів колагеном має вирішальне значення для стабілізації та регенерації сполучних тканин. Пептиди колагену продемонстрували активацію інтегрину в фізіологічних умовах, сприяючи регуляції гомеостазу кісток, хрящів, сухожил'я і м'язів [8]. Дійсно, добавки колагенових пептидів для лікування пошкодженої тканини допомагають відновлювати, регенерувати та відновлювати пошкоджені тканини, відновлюючи структуру та функцію цієї тканини [15], і ін'єкційне введення може мати більший ефект, ніж пероральне введення добавок. Декілька досліджень із застосуванням колагеновмісних препаратів для лікування сполучних тканин, наприклад, сухожил'я, показали значне збільшення жорсткості сухожил'я і сили м'язів після 14 тижнів лікування без повідомлень про побічні ефекти [8].

Хоча різні варіанти лікування, такі як ін'єкції кортикостероїдів та збагаченої тромбоцитами плазми, були оцінені для лікування болю в колатеральних зв'язках, існує недостатня систематична оцінка ефективності колагенових пептидів у ліванні цього стану, особливо для місцевого введення шляхом ін'єкцій. Таким чином, дане дослідження мало на меті оцінити результат лікування після 6 місяців ін'єкції колагенового пептиду в навколосуглобову область у пацієнтів із болем у колатеральних зв'язках, що зберігається щонайменше 3 місяці з ультразвуковими ознаками запалення місця прикріплення виростка стегнової кістки. Дослідження мало на меті дослідити потенціал ін'єкційного розчину колагенового пептиду для сприяння регенерації та відновлення тканин і надати уявлення про використання цього нового варіанту лікування для лікування пошкоджень зв'язок і запальних станів.

## Матеріали та методи

**Мета дослідження.** Мета цього дослідження полягала в оцінці ефективності ін'єкційних колагенових пептидів як допоміжної терапії до пероральних знеболюючих і протизапальних препаратів у ліванні болю в колатеральних зв'язках, що зберігається протягом 3 місяців у пацієнтів із ультразвуковими ознаками запалення місця прикріплення виростка стегнової кістки.

**Критерії відбору:** критеріями включення для учасників дослідження були: вік старше 18 років, бічний біль у коліні тривалістю 3 місяці або довше, ультразвукові докази запалення місця прикріплення виростка стегнової кістки та згода брати участь у дослідженні. Критерії виключення включали: травму, інфекцію, дерматит у місці запалення, пошкодження навколишніх структур коліна, хронічний запальний артрит (такий як подагра або ревматоїдний артрит) в анамнезі та місцеву ін'єкцію кортикостероїдів протягом 3 місяців до участі в дослідженні.

**Тип дослідження:** це дослідження було рандомізованим контрольованим дослідженням, і дані збиралися проспективно від учасників дослідження. Загалом 62 пацієнти, які відповідали критеріям відбору, були рандомізовані на дві групи: група дослідження (31 пацієнт) отримувала пероральні знеболюючі (парацетамол і протизапальні НПЗП) протягом 3-7 днів (якщо біль був сильним) і одна ін'єкція розчину колагенового пептиду в місце прикріплення запальної зв'язки (виросток стегнової кістки). Контрольна група (31 пацієнт) отримувала пероральні знеболюючі (парацетамол і протизапальні НПЗП) протягом 3-7 днів (якщо біль був сильним) і одну ін'єкцію депо-медролу в місце прикріплення запальної зв'язки.

точці (виросток стегна), поєднувати з пероральними симптоматичними препаратами повільної дії (глюкозамін 1500 мг, артродар 50 мг) протягом 3 місяців поспіль.

**Аналіз даних:** автори використовували SPSS 18.0 для аналізу даних. Т-тест незалежної вибірки використовувався для порівняння середнього балу за шкалою VAS та балу WOMAC між групою дослідження та контрольною групою через 3 та 6 місяців спостереження. Перехресні таблиці використовували для оцінки ультразвукових сигналів.

**Процедури дослідження:** Клінічні та субклінічні дані були отримані на момент перед втручанням (T0), включаючи ультразвукову оцінку розташування точок прикріплення виростків стегнової кістки. Результати лікування контролювали та оцінювали в обох групах після 6 місяців втручання на момент T1 (після 3 місяців лікування) та T2 (через 6 місяців). Оцінювали рівень болю (оцінювали за шкалою VAS та шкалою WOMAC), ультразвукове дослідження запаленої зв'язки та задоволеність пацієнта (оцінювали за шкалою Лайкерта).

**Етика дослідження:** дослідження було схвалено комітетом з етики. Уся інформація про пацієнтів була зібрана виключно для дослідницьких цілей, і пацієнти брали участь добровільно без будь-якого втручання, яке могло б їм зашкодити. Перед тим, як взяти участь у дослідженні, дослідник чітко пояснив суб'єктам зміст дослідження та його значення. Професійна етика та уважний догляд за пацієнтами були забезпечені протягом усього дослідження.

## Результати

**Загальна характеристика суб'єктів дослідження:** у дослідження було включено 62 пацієнта з біллю в колінному суглобі, що тривав протягом 3 місяців та ультразвуковими ознаками запалення колатеральних зв'язок, з них 31 пацієнт у групі дослідження та 31 пацієнт у групі контролю (табл. 1). Середній вік становив  $57,94 \pm 11,41$  року в основній групі та  $57,94 \pm 14,5$  року в контрольній групі, достовірної різниці між групами не було ( $p > 0,05$ ). Більшість пацієнтів були жінки, 58,1% пацієнтів основної групи та 64,5% пацієнтів контрольної групи були жінками.

Більшість досліджуваних займалися розумовою працею (59,7%), а 53,2% пацієнтів повідомили про регулярні заняття спортом. Більшість пацієнтів не мали супутніх захворювань (62,9%). Не було суттєвої різниці в клінічних характеристиках до лікування або ультразвукових ураженнях між двома досліджуваними групами ( $p > 0,05$ ), що вказує на те, що групи були порівнянними на початку.

**Оцінка полегшення болю та функціонального покращення:** досліджувана група продемонструвала значне покращення показників VAS порівняно з контрольною групою під час 3-місячного спостереження ( $p < 0,05$ ). Це покращення продовжувалося через 6 місяців спостереження (рис. 1a), причому між двома групами спостерігалася значна різниця ( $p < 0,05$ ) на користь групи, яка отримувала ін'єкційний розчин колагенового пептиду.

Що стосується оцінки фізичних функцій WOMAC, досліджувана група мала кращі покращення, ніж контрольна група як через 3 місяці, так і через 6 місяців спостереження ( $p < 0,05$ ) (рис. 1b). Подібним чином досліджувана група продемонструвала краще покращення показника болю WOMAC через 3 та 6 місяців спостереження порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ) (рис. 1c).

Як дослідницька, так і контрольна групи показали значні покращення показників WOMAC Stiffness через 3 та 6 місяців спостереження ( $p < 0,05$ ) (рис. 1d). Однак не було істотної різниці в порівнянні показників жорсткості між двома групами ( $p > 0,05$ ).

**Оцінка ураження зв'язок за допомогою ультразвукового дослідження:** на початку дослідження всі пацієнти мали докази запалення зв'язки в місці прикріплення виростка стегнової кістки за допомогою ультразвукового дослідження. Через 3 і 6 місяців після лікування в обох досліджуваних групах спостерігалася покращення ураження зв'язок без істотної різниці між групами в будь-який момент часу ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Зокрема, не було нормальних зв'язок на початковому рівні, а через 6 місяців ультразвукової оцінки 24 пацієнти в групі дослідження та 22 пацієнти в контрольній групі мали нормальні характеристики зв'язок на УЗД. Примітно, що не було суттєвої кореляції між покращенням ураження зв'язок при ультразвуковому дослідженні та клінічними результатами оцінок VAS та WOMAC при порівнянні двох груп.

**Оцінка задоволеності пацієнтів:** задоволеність пацієнтів оцінювали за шкалою Лайкерта. У групі дослідження був більший відсоток задоволених і дуже задоволених пацієнтів, ніж у контрольній групі (рис. 3). Кілька пацієнтів повідомили, що вони незадоволені лікуванням в обох групах, і це були, як правило, особи, які відчували невелике полегшення або все ще мали симптоми болю. Важливо відзначити, що ці пацієнти часто мали супутні захворювання.

Не було зареєстровано жодних значних побічних ефектів групи протягом періоду дослідження.

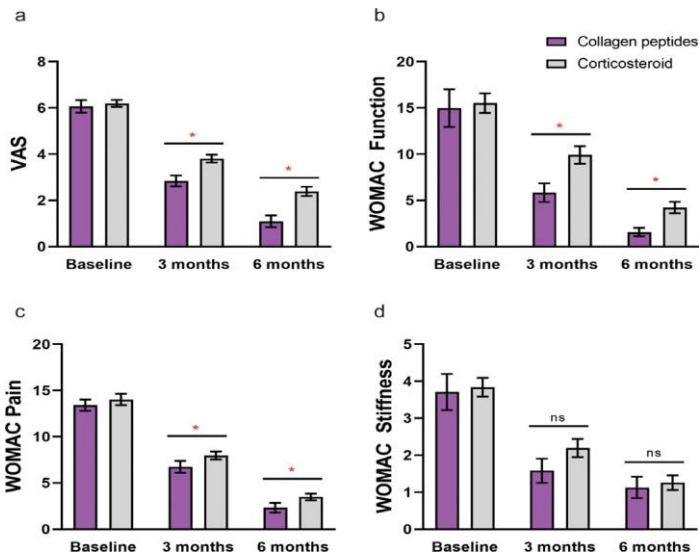
## Висновок

У цьому дослідженні оцінювалася ефективність місцевої ін'єкції гідролізованого пептиду колагену як варіант лікування болю в колатеральних зв'язках. Наші результати свідчать про те, що ін'єкція колагенового пептиду є ефективним засобом для зменшення болю та покращення фізичних функцій у пацієнтів із постійним латеральним боєм із ознаками запалення зв'язок у місці прикріплення виростка стегнової кістки. Ці переваги спостерігалися вже через три місяці після лікування та тривали до шестимісячного контрольного візиту.

Ін'єкційні формули гідролізованих колагенових пептидів є новими біоматеріалами та біомедичними пристроями, які використовують переваги добавок колагенових пептидів [1,11,15] без обмеження поглинання та розподілу. Регенеративні ефекти колагенових пептидів можуть пояснити спостережувані покращення болю та фізичних функцій у групі дослідження. Попередні дослідження показують, що пептиди колагену можуть сприяти регенерації сполучної тканини шляхом посилення клітинної проліферації та міграції, сприяння ангіогенезу та збільшення синтезу компонентів позаклітинного матриксу.

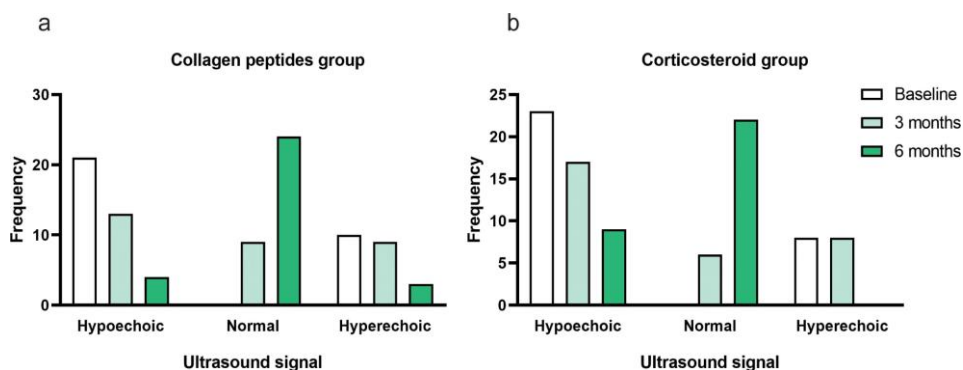
Ці дії опосередковуються кількома рецепторами, зокрема інтегринами [4]. Однак варто зазначити, що ми не спостерігали жодних суттєвих відмінностей у ультразвукових ураженнях між двома групами, незважаючи на клінічне покращення, що спостерігалось в групі дослідження. Це може свідчити про те, що переваги ін'єкції колагенового пептиду можуть бути пов'язані не лише зі структурними змінами в зв'язці, а й з іншими факторами, такими як модуляція болю чи запалення. Дійсно, пероральні добавки з гідролізованим колагеном продемонстрували ефективність у лікуванні остеоартриту шляхом стимуляції синтезу колагену, зниження виробництва MMP13 і запобігання апоптозу [7].

Розробка біоматеріалів на основі ін'єкційного колагену вже підтвердила концепцію в попередніх дослідженнях. Наприклад, свинячий колаген використовувався для лікування міофасціального болю, зменшуючи симптоми краще, ніж місцевий анестетик [14]. Однак ці колагенові препарати базувалися на цільному колагені



**Рисунок 1:** Клінічна оцінка за шкалами VAS і WOMAC. Показник VAS відображає біль пацієнтів і оцінювався під час кожного подальшого спостереження (а).

Підшкали WOMAC фізичної функції (b), болю (c) і жорсткості (d) представляють різні домени функціональної оцінки. Кожен стовпчик показує середній бал у всій групі; смужки помилок показують SEM; \* =  $p < 0,05$ .

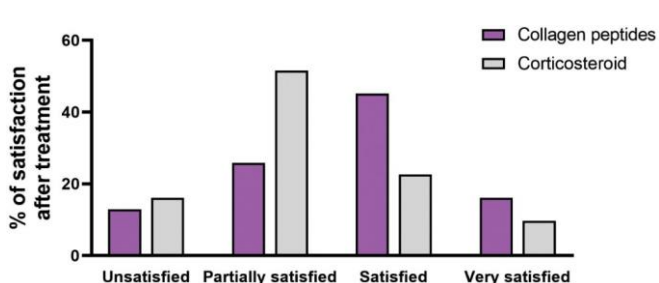


**Рисунок 2:** Частота спостереження при ультразвуковому дослідженні в лікувальній (а) і контрольній (б) групах.

Кожна смужка відображає кількість спостережуваних ультразвукових подій під час кожного спостереження.

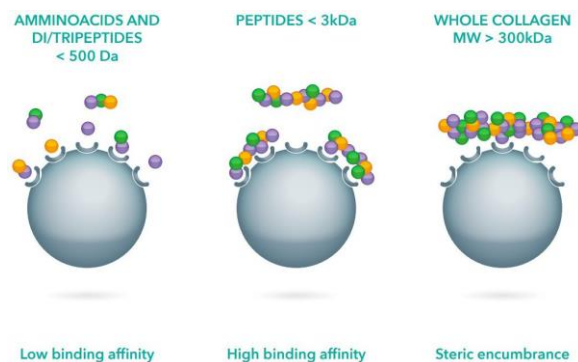
Ультразвукові події були класифіковані як гіпоехогенні (зменшення сигналу), нормальні та гіперехогенні (посилення сигналу).

Гіпоехогенний сигнал свідчить про пошкодження або дегенерацію зв'язки; нормальний сигнал говорить про здорову тканину зв'язки; гіперехогенний сигнал свідчить про кальцифікацію, рубець або запалення.



**Рисунок 3:** Оцінка задоволеності після лікування.

Кожен стовпчик відображає відсоток пацієнтів у тій самій групі, які заявили, що вони незадоволені, частково задоволені, задоволені або дуже задоволені після 6-місячного лікування.



**Малюнок 4:** Колагенові пептиди меншого розміру можуть мати менший стеричний слід, що забезпечує більший доступ до сайтів зв'язування клітинних рецепторів. Молекулярна маса повного колагену становить приблизно 300 кДа, що означає, що він може бути менш ефективним у зв'язуванні клітинних рецепторів, ніж менші колагенові пептиди (<3 кДа) через стеричний обтяження.

Таблиця 1: Демографія.

		Лікувальна група	Контрольна група	Всього
Вік	<40	4(12.9%)	3(9.7%)	7(11.2%)
	40-60	14(45.2%)	16(51.6%)	30(48.4%)
	>60	13(41.9%)	12(38.7%)	25(40.3%)
Стать	Чоловіча	13(41.9%)	11(35.5%)	24(38.7%)
	Жіноча	18(58.1%)	20(64.5%)	38(61.3%)
Вид діяльності	Фізична праця	10(32.3%)	15(48.4%)	25(40.3%)
	Розумова праця	21(67.7%)	16(51.6%)	37(59.7%)
Частота рухів	Заняття спортом	17(54.8%)	16(51.6%)	33(53.2%)
	Без занять спортом	14(45.2%)	15(48.4%)	29(46.8%)
Медична історія	Діабет	5(16.1%)	8(25.8%)	13(21.0%)
	Захворювання нирок	1(3.2%)	5(16.1%)	6(9.7%)
	Захворювання печінки	3(9.7%)	1(3.2%)	4(6.5%)
	Без супутніх захворювань	22(71%)	17(54.9%)	39(62.8%)

молекули, які можуть бути менш біологічно активними та мати нижчу афінність зв'язування гідролізованих колагенових пептидів (рис. 4). Крім того, цілі молекули колагену, ймовірно, розкладаються на місці, тому формули, готові до пептидів, мають вищі концентрації [16]. Гідролізовані колагенові пептиди для ін'єкцій зазвичай постачаються в порошок, який необхідно розчинити у фізіологічному розчині перед ін'єкцією [3]. Проте біомедичний пристрій, який ми використовували (Tiss'You, Республіка Сан-Марино), являв собою попередньо наповнений готовий до використання шприц із 5 мг гідролізованих колагенових пептидів. У цьому продукті колагенові пептиди розчиняються у фосфатно-сольовому буферному розчині та з'єднуються з магнієвою сіллю вітаміну С (МАР, аскорбілфосфат магнію), який додається до складу для захисту пептидів від деградації під час стерилізації гамма-променями. Ці дві допоміжні речовини можуть додатково пояснити переваги, які ми спостерігали в цьому дослідженні, оскільки вітамін С відіграє вирішальну роль у синтезі та стабілізації колагену, сприяючи формуванню колагенових волокон і збільшуючи їх стійкість до деградації [12]. Крім того, вітамін С також діє як антиоксидант, зменшуючи окислювальний стрес, який може призвести до пошкодження колагену. Загалом, готові до використання ін'єкційні гідролізовані колагенові пептиди мають багатообіцяючий потенціал як новий підхід у регенеративній медицині та лікуванні опорно-рухового апарату.

Хоча наші результати свідчать про те, що ін'єкція пептиду колагену може бути безпечною та ефективнішою альтернативою ін'єкції кортикостероїдів для лікування болю в колатеральних зв'язках, слід визнати деякі обмеження дослідження. До них відноситься відносно невеликий розмір вибірки та короткий період спостереження 6 місяців. Тому необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити наші висновки та дослідити основні механізми дії колагенових пептидів.

## Висновок

Підсумовуючи, наше дослідження надає докази ефективності ін'єкції колагенового пептиду навколо зв'язок як варіанту лікування латерального болю в коліні у пацієнтів із ознаками запалення зв'язок у місці прикріплення виростка стегнової кістки.точка. Передбачувана перевага колагенових пептидів над кор-2.ін'єкції тикостероїдів можуть подолати небажані побічні ефекти кортикостероїдів, такі як дегенерація та розриви зв'язок і сухожиль, а також системні побічні ефекти, утворюючи колаген

ін'єкція пептидів є безпечною та ефективнішою альтернативою для пацієнтів із болі в коліні. Крім того, ін'єкційні колагенові пептиди можуть бути вдосконалим біоматеріалом для лікування скелетно-м'язових захворювань у порівнянні з пероральним прийомом колагенових пептидів. Однак для кращого розуміння клінічних наслідків наших висновків необхідні більші, сліпі та довгострокові дослідження.

## Заяви та декларації

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Фінансування:** це дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

**Етичне схвалення та згода на участь:** дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та схвалено Інституційною ревізійною радою Національної лікарні Thai Nguyen (код протоколу 2018/QD-BV). Інформована згода була отримана від усіх учасників дослідження.

**Авторський внесок:** усі автори однаково зробили внесок у цей рукопис. Усі автори прочитали та погодилися з опублікованою версією рукопису.

**Наявність даних і матеріалів:** Дані доступні за запитом через обмеження конфіденційності.

**Acknowledgments:** The authors wish to thank Omar Sabry (Sciently) for his support in the draft of the manuscript.

**Study registration:** The clinical trial identifier for this study is NCT05971004, registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

## Матеріали

1. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of os- teoarthritis and other joint disorders: A review of the literature. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(11): 2221-2232.  
Bushnell BD, Bitting SS, Crain JM, Boublik M, Schlegel TF. Treatment of magnetic resonance imaging- documented isolated Grade III lateral collateral ligament injuries in National Football League athletes. *Am J Sports Med.* 2010; 38(1): 86-91.

3. De Luca P, Colombini A, Carimati G, Beggio M, de Girolamo L, Volpi P. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis: A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. *J Clin Med*. 2019; 8: 975.
4. Elango J, Hou C, Bao B, Wang S, Maté Sánchez de Val JE, Wu W. Molecular interaction of collagen with cell receptors for biological function. *Polymers*. 2022; 14(2): 876.
5. Fredericson M, Weir A. Practical management of iliotibial band friction syndrome in runners. *Clin J Sport Med*. 2006; 16(3): 261-268.
6. Grawe B, Schroeder AJ, Kakazu R, Messer M. Anatomy, evaluation, and management of lateral collateral ligament injury around the knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018; 26(6): 120-127.
7. Honvo G, Lengele 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; 7: 703-740.
8. Jerger S, Centner C, Lauber B, Seynner O, Sohnius T, Jendricke P, Oesser S, Gollhofer A, König D. Effects of specific collagen peptide supplementation combined with resistance training on Achilles tendon properties. *Scand J Med Sci Sports*. 2022; 32(7): 1131-1141.
9. Lee CA. Editorial commentary: PRP - Platelet-rich plasma or promising but rarely proven? *Arthroscopy: J Arthrosc Relat Surg*. 2016; 32(7): 1245-1246.
10. Majewski M, Susanne H, Klaus S. Epidemiology of athletic knee injuries: A 10-year study. *Knee*. 2006; 13(3): 184-188.
11. Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen supplementation for joint health: The link between composition and scientific knowledge. *Nutrients*. 2023; 15(6): 1332.
12. Moores J. Vitamin C: A wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013; 18: S6, S8-S11.
13. Nichols AW. Complications associated with the use of corticosteroids in the treatment of athletic injuries. *Clin J Sport Med*. 2005; 15(5).
14. Nitecka-Buchta A, Walczynska-Dragon K, Batko-Kapustecka J, Wieckiewicz M. Comparison between collagen and lidocaine intramuscular injections in terms of their efficiency in decreasing myofascial pain within masseter muscles: A randomized, single-blind controlled trial. *Pain Res Manag*. 2018; 8261090.
15. Praet SFE, Purdam CR, Welvaert M, Vlahovich N, Lovell G, Burke LM, Gaida JE, Manzanero S, Hughes D, Waddington G. Oral supplementation of specific collagen peptides combined with calf-strengthening exercises enhances function and reduces pain in Achilles tendinopathy patients. *Nutrients*. 2019; 11(1): 76.
16. Sholders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009; 78: 929-958.