NEOLLE
NUTRICOSMETICS

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

Благотворное влияние перорального употребления биоактивных коллагеновых пептидов на темп роста ногтевой пластины и смягчение симптомов онихорексиса

Дорис Хексель (Doris Hexsel) MD[1]| Вивиан Заг(Vivian Zague) PhD[2]| Михаэль Шунк(Michael Schunck) PhD[3] | Каролина Сиэга(Carolina Siega) BSc[1] | Фернанда О Камоццато(Fernanda O Camozzato) MD[1] |Штеффен Ёссер(Steffen Oesser) PhD[3]

[1]Бразильский центр дерматологических исследований, Порту-Алгре, Бразилия

[2]Факультет клеточной биологии и биологии развития, Институт биомедицины, Университет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия

[3]Collagen Research Institute (CRI), Киль, Германия

Адрес для связи

Dr. Doris Hexsel, Brazilian Center for Studies in Dermatology, Porto Algre, Brazil. Email: doris@hexsel.com.br

Аннотация

Актуальность исследования: Онихорексис (ломкость ногтевой пластины) – наиболее распространенный у женщин дефект ногтевой пластины, выражающийся в шероховатости пластины, образовании на ней бугорков и дальнейшем отслаивании.

Цель: Данное исследование проведено с целью выяснить, возможно ли облегчение симптомов ломкости ногтей и благотворное воздействие на рост ногтевой пластины посредством приема внутрь пептидов коллагена.

Метод: В ходе этого открытого исследования, проводящимся на базе одного центра, 25 участников принимали 2,5 г специфических биоактивных коллагеновых пептидов (БКП, VERISOL®) один раз в день в течение 24 недель, за которыми следовал 4-недельный перерыв. Скорость роста ногтей, и частота появления трещин и / или сколов ногтей, а также выявление симптомов и оценка улучшения общей клинической картины состояния хрупких ногтей производились специалистом во время приема препарата и через 4 недели после прекращения приема.

Результаты: Прием биоактивных коллагеновых пептидов способствовал увеличению скорости роста ногтей на 12% и уменьшению частоты случаев расслоения ногтей на 42%. Кроме того, 64% участников отметили улучшение общей клинической картины состояния ногтей, и у 88% положительный эффект наблюдался и в течении 4 недель после лечения. Большинство участников (80%) согласились с тем, что использование БКП улучшило внешний вид ногтей, и были полностью удовлетворены эффективностью лечения.

Вывод: Данное исследование показало, что ежедневное употребление БКП способно увеличить темп роста ногтей и укрепить хрупкую ногтевую пластину, а также заметно снизить ломкость ногтей.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОНЯТИЯ

биоактивные коллагеновые пептиды, ломкие ногти, гидролизат коллагена, пищевые добавки, хрупкие ногти, рост ногтей

1 | ВВЕДЕНИЕ

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

Онихорексис – это заболевание, характеризующееся повышенной хрупкостью ногтевой пластины, проявляющейся в шероховатости поверхности, трещины (износ дистального края) и отслаивании ногтевой пластины.[1,2] Данное заболевание поражает около 20% населения, при этом доля женщин, страдающих онихорексисом, в два раза превышает долю мужчин.[2]

Стандартными жалобами пациентов при обращении становятся мягкость, сухость и ломкость ногтевой пластины, а также неспособность ногтей вырасти до определенной длины.[2]

Патогенез онихорексиса обычно связан с нарушеннием способности к гидратации, что позволяет диагностировать аномалию в содержании кератина, кератиносодержащих белков и/или липидов. Лечение онихорексиса всегда представляло собой трудную задачу для дерматологов.

Были опробованы несколько актуальных местных и системных методов лечения [1,4,5]: диетические добавки, увлажняющие средства для ногтей, средства для укрепления ногтей и т. д., однако результатов исследований, подтверждающих эффективность данных методов, представлено не было. [1]

Коллагеновые пептиды уже давно используются в качестве источника питательных веществ и/или пищевой добавки. [6] Исследования подтверждают, что пищевые коллагеновые пептиды не только способны достичь кровотока, [7-9] но также стимулируют кожный клеточный метаболизм, улучшая биосинтез белков внеклеточной матрицы и, следовательно, способствуя восстановлению дермальной структуры.[6,10-13] Два проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытания Proksch et al.,[14,15] показали улучшение эластичности кожи, уменьшение объема морщин и увеличение уровня содержания коллагена I и эластина в коже женщин, которые в течение 8 недель потребляли 2,5 г/сут биоактивных коллагеновых пептидов (БКП), используемых в настоящем исследовании. Хотя оценка изменения состояния ногтей не была целью этих исследований, улучшение клинической картины по данному параметру было отмечено как положительный побочный эффект (Proksch E, Schunck M, Zague V, Segger D, Degwert J & Oesser S, 2014, неопубликованные данные).

Кроме того, в потребительской среде давно бытует мнение, что потребление пептидов коллагена хорошо сказывается на состоянии ногтей. Однако, научно обоснованных доказательств эффективности приема пептидов коллагена для этой цели также не существует. Это послужило отправной точкой данного исследования, в котором мы изучили, может ли ежедневное потребление 2,5 г специфического БКП в течении 6 месяцев оказывать положительное влияние на симптомы онихорексиса и способствовать росту и укреплению ногтей.

2 | МЕДОТЫ И МАТЕРИАЛЫ

2.1 | ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

БКП, используемые в этом исследовании, демонстрируют высокий уровень безопасности. Данное химическое соединение получено в ходе сложной многоступенчатой процедуры путем деградации коллагена свиного типа I (VERISOL®, Gelita AG, Эбербах, Германия). Полученный в ходе матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации продукт демонстрирует на молекулярных «отпечатках пальцев» наличие специфических коллагеновых пептидов со средней молекулярной массой 2,0 килодальтон. Для употребления рекомендуется растворять в воде и принимать ежедневно в соответствии с инструкциями, данными исследователем.

2.2 | Характеристика исследования

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

Данное открытое одноцентровое клиническое исследование было проведено в Бразильском центре дерматологических исследований в Порту-Алегри, Бразилия. Исследование одобрено комитетом по этике больницы Moinhos de Vento, Порту-Алегри, Бразилия. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

2.3 | Испытуемые

Двадцать пять здоровых женщин в возрасте от 18 до 50 лет были отобраны для лечения суточной дозой 2,5 г БКП в течение 6 месяцев с последующим 4-недельным периодом наблюдения.

Каждый из участников эксперимента имел жалобы хотя бы на один из следующих симптомов: ламеллярное расщепление (расслоение пластины), трещины на ногтевой пластине (неровность дистального края) и продольные бугорки или впадинки на поверхности ногтя (шероховатость ногтя).

Факторами, не позволяющими принимать участие в исследовании стали: период беременности или лактации; менопауза; курение; острые кожные заболевания; наличие болезней, прием лекарств, потребление продуктов или посещение процедур, которые могли бы повлиять на результаты; привычка кусать ногти; прием витаминов и других пищевых добавок; пищевая аллергия на ингредиенты тестируемых продуктов; желудочно-кишечные заболевания; изменения образа жизни или привычек питания во время исследования. Кроме того, испытуемым рекомендуется не прекращать ежедневные процедуры по уходу за больными ногтями, а также избегать длительного взаимодействия с водой, использования абразивных или агрессивных средств и обрезания кутикулы.

2.4 | Клиническая оценка

Специалист-дерматолог оценивал симптомы онихорексиса и общее улучшение ногтей при каждом посещении. Оценка симптомов включала оценку наличия и степени отслаивания ногтей, неровности краев и шероховатость ногтевой пластины,[1,16,17] и осуществлялась в соответствии с градацией, предложенной Sherber et al[16]: симптом отсутствует(none), лёгкая(slight), средняя(moderate) и тяжелая(severe) степень выраженности симптома.

Улучшение общей клинической картины оценивалось в следующих терминах: очень заметное(excellent), заметное(good), достаточное (fair), без улучшения(no improvement), или ухудшение(worse)[16], как описано в субъективной 5-балльной шкале, предложенной Sherber et al[16]. Исследователи сравнивали фотографии ногтей каждого участника, сделанные в начале эксперимента (t0), со снимками с последующих посещений.

2.5 | Частота появления сколов на ногтях

Испытуемым была предложена форма для ежедневного заполнения, в которую их просили заносить количество сколов на ногтях, появившихся в течение дня.

1.1 | Оценка роста ногтевой пластины

За 4 недели до начала эксперимента на ногтях средних пальцев был отмечен край лунулы (t0), чтобы определить базовый темп роста ногтевой пластины каждого участника. Расстояние от края лунулы до отмеченной точки измерялось при каждом посещении. Результаты также проверялись с помощью программного обеспечения Mirror-DPS 7.02® (Canfield Scientific Inc., Фэрфакс, Нью-Джерси, США).

1.2 | Оценка удовлетворенности

Впечатления пациентов оценивалась при помощи опросника удовлетворенности лечением по 5-

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

балльной шкале (очень доволен, доволен, не могу дать оценку, недоволен и очень недоволен). Пациентов также попросили оценить улучшение общего состояния их ногтей от 0 до 10 и ответить на следующие вопросы: (I) Как вы думаете, ваши ногти стали сильнее? (II) Считаете ли вы, что ваши ногти растут быстрее?

1.3 | Статистический анализ

Проведен однонаправленный дисперсионный анализ с множественными сравнениями. Метод сравнения, предложенный Fischer, использовался для сравнения числовых переменных. Значение было определено как P <.05 с использованием программного обеспечения для анализа данных Minitab, версия 15.1.1.0 (Minitab Inc, State College, Пенсильвания, США). Каждое значение было выражено как среднее ± стандартное отклонение (SD). Категориальные переменные были представлены в процентах.

2 | РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовало 25 испытуемых, один из которых покинул эксперимент до последнего посещения. Данные 24 завершивших исследование пациентов были включены в анализ. Средний возраст участников ± SD составлял 39,3 ± 7,6 года (диапазон: 26-50 лет). О каких-либо побочных реакциях, связанных с потреблением продукта, сообщалось дополнительно.

2.1 | Клиническая оценка

После 12 недель лечения количество участников, продемонстрировавших «тяжелую» или «умеренную» степень отслоения ногтей, уменьшилось в два раза (от 16 до 8 из 24), количество испытумых с«незначительной» степенью удвоилось (от 8 до 16 из 24). Наиболее заметные результаты были отмечены через 24 недели, когда только 6 из 24 участников (25%) имели «тяжелую» или «умеренную» степень ломкости, а 8% участников не имели более никаких симптомов. Положительные результаты продолжались после фазы вымывания препарата из организма (рис. 1a).

Положительные результаты по срединной каналообразной дистрофии ногтей появились после 24 недель лечения БКП, где только 4% участников продемонстрировали «тяжелую» степень. После этапа вымывания ни один из участников не имел «тяжелую» степень, а процент пациентов с «легкой» степенью увеличилось с 17% до 38% (рисунок 1B).

Никаких клинически значимых изменений не наблюдалось до и после лечения шероховатости ногтей (рисунок 1C).

Из 24 проанализированных участников 13 участников (54%) отметили существенное улучшение симптомов ногтей на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем (рисунок 2). На 24 неделе 64% достигли общего улучшения (очень заметное(excellent)/ заметное(good)/ достаточное (fair)). После фазы вымывания 21 участник (88%) продемонстрировал очень заметное(excellent), заметное(good), достаточное (fair), улучшение (рисунок 3).

2.2 | Частота скалывания и расслоения ногтей

Перед началом лечения частота случаев скалывания или расслоения ногтей составляла в среднем 10 раз / мес (10,5 ± 8,4). Этот показатель значительно (P <0,05) снизился до 6 раз / мес (6,4 ± 4,9) после 24 недель, что составляет 42%. Данное улучшение состояния ногтей продолжалось во время фазы вымывания (рисунок 4).

2.3 | Рост ногтевой пластины

Базовый темп роста ногтей участников составил в среднем 2,65 ± 0,42 мм / мес. После 12 недель лечения БКП скорость роста значительно увеличилась (P <0,05) до 2,90 ± 0,47 мм / мес. Так,

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

результаты показали улучшение роста ногтей на 10% после 12 недель приема БКП. В дальнейшем показатель увеличился до 12% через 24 недели и до 15% через 4 недели после последнего приема (Рисунок 5).

3.4 | Оценка удовлетворенности

Большинство участников (80%) согласились с тем, что использование БКП улучшило внешний вид ногтей, и были (очень) довольно результатами лечения. Только 20% оказались не впечатлены или недовольны лечением. Общее улучшение оценивалось участниками в среднем на уровне 7,3 ± 2,9 по шкале 0-10. Из 24 участников, которые дошли до конца эксперимента, 11 оценили общее улучшение 9 или 10 баллами (46% всех участников исследования). Более того, 75% пациентов оценили свои ногти как более сильные, а 71% считают, что их ногти растут быстрее и вырастают более длинными.

4 | ОБСУЖДЕНИЕ

Авторы настоящего исследования ставили перед собой цель выяснить, может ли ежедневное употребление специфического БКП в течение 24 недель позитивно влиять на симптомы онихорексиса и ускорить

рост ногтей и укрепить их. Мы обнаружили значительное улучшение клинической картины, увеличение темпов роста ногтей и значительное снижение количества случаев скалывания и расслоения ногтей. В соответствии с этими выводами большинство участников оценивали свои ногти как более сильные и были удовлетворены лечением. Насколько нам известно, данные о влиянии приема БКП на ногти ранее не были доступны, и настоящее исследование является первым клиническим испытанием, демонстрирующим позитивноее влияние конкретной дозы (2,5 г / сут) VERISOL® на рост ногтей и смягчение симптомов онихорексиса.

В этом исследовании ежедневное потребление БКП явно снижало выраженность симптомов хрупкости ногтей через 24 недели: у 64% женщин наблюдалось улучшение общей клинической картины состояния ногтей. Эффект был еще более выражен после 4-недельного периода вымывания, когда 88% участников продемонстрировали улучшение состояния. Подобные результаты позволяют предположить, что положительный эффект лечения БКП, вероятно, вызван прямым воздействием БКП на матрицу ногтя и ногтевое ложе.

При пероральном употреблении БКП абсорбируются в виде небольших коллагеновых пептидов и свободных аминокислот.[7-9,18] Свободные аминокислоты представляют собой строительные блоки для образования белков внеклеточной матрицы дермы и эпидермальной структуры, тогда как коллагеновые пептиды действуют как биоактивные проводники, активируя различные сигнальные пути и стимулируя кожный и эпидермальный метаболизм.[10,13,19] Следовательно, клиническое снижение выраженности симптомов онихорексиса, наблюдаемое в данном исследовании, может быть не только следствием потребления белка, но также обусловлено стимулирующими эффектами специфических коллагеновых пептидов на эпидермальный и дермальный обмен веществ.

Пациенты, страдающие онихорексисом, обычно жалуются на медленный рост ногтей, что может продлить воздействие внешних повреждающих факторов на ногтевую пластину, что способствует дальнейшему развитию дефекта.[17] Ногти непрерывно растут на протяжении всей жизни человека, и их рост контролируется разнообразными видами взаимодействия клетки-клетки, клетки-матрицы и клетки-ткани, а также сигнальными факторами, многие из которых еще досконально не изучены. Рост ногтя также зависит от возраста, кровоснабжения, питательных веществ, экологических и производственных факторов.[17]

Формирование ногтевой пластины требует эпидермальной пролиферации и дифференциации матриц ногтей. Исследования Le Vu et al.[19] показали, что добавление коллагеновых пептидов приводит к развитию эпидермиса с 5,3-кратным обогащением. Оно достигается путем регуляции генов, таких как Gprc, Krt и Krtap, которые кодируют структурные

NEOLLE
NUTRICOSMETICS

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

компоненты эпидермиса и его производных, таких как волосы, волосяные фолликулы и ногти. Эти данные свидетельствуют о потенциальных преимуществах лечения замедленного роста ногтей при помощи БКП.

Хрупкость ногтей также зависит от содержания в них воды. Экспериментальные исследования показали, что БКП может улучшить синтез белков, важных для создания эпидермального барьера, обмена и поддержания необходимой влажности. Лечение эпидермальных клеток кожи (кератиноцитов) привело к повышенному производству филагрина, лоририна и инволюцина, корневых оболочечных белков, которые важны для здорового эпидермального кожного барьера и увлажнения кожи (данные Института исследования Коллагена, не опубликованы). Данные клинических испытаний[15,21] и опытов на животных[22,23] также продемонстрировали укрепление эпидермального барьера и достижения нормального уровня влажности после введения в организм пептидов коллагена. Таким образом, повышение прочности ногтей, проявившееся в этом эксперименте, может быть результатом увеличения способности хрупких ногтей к гидратации, что стимулировалость приемом БКП. Таким образом можно объяснить положительные эффекты даже после прекращения лечения.

Как результаты открытого, неконтролируемого эксперимента, представленные здесь выводы всё же не являются до конца беспристрастными. Можно предположить, что положительный эффект обусловлен приемом БКП VERISOL; однако невозможно полностью исключить определенное влияние возможных поведенческих изменений некоторых участников.

Среди множества различных оценок и актов анализа, проведенных при каждом посещении специалиста испытуемыми, возможно, самым ярким результатом является высокая удовлетворенность участников эксперимента. Интересно, что большинство участников сообщили, что они ранее безуспешно применяли другие методы лечения. И врач, и участники заметили явное улучшение и остались довольны лечением.

В результате данного исследования пероральное употребление специфического БКП привело к выраженному улучшению общего состояния хрупких ногтей, значительному увеличению скорости их роста, и уменьшению частоты появления трещин или сколов ногтевой пластины. Для изучения механизма благотворного воздействия на пораженные онихорексисом ногти необходимы дальнейшие исследования больших групп испытуемых, проводимые в течение более длительного периода лечения. Кроме того, для подтверждения полученных в ходе эксперимента результатов необходимо провести крупные плацебо-контролируемые исследования.

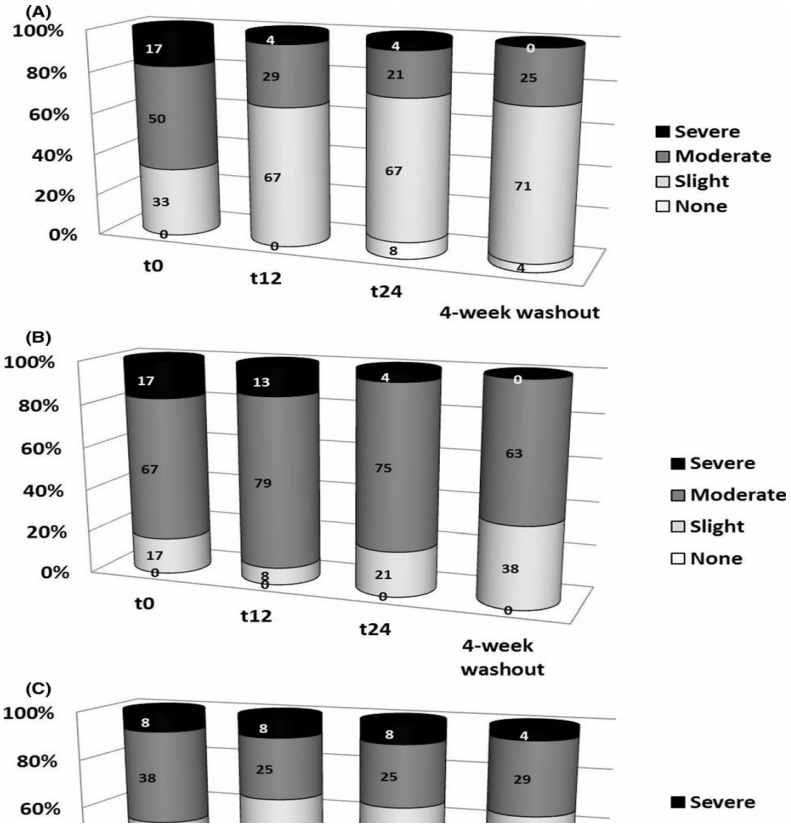


Рисунок 1 Клиническое смягчение симптомов онихорексиса после 24 недель приема пероральных биоактивных коллагеновых пептидов с последующим

4-недельным периодом вымывания.

(A) Ламеллярное отслаивание.

(B) Трещина дистальной ногтевой пластины (неровности края).

(C) Продольные бугорки/углубления (шероховатость ногтя)

NEOLLE
NUTRICOSMETICS

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

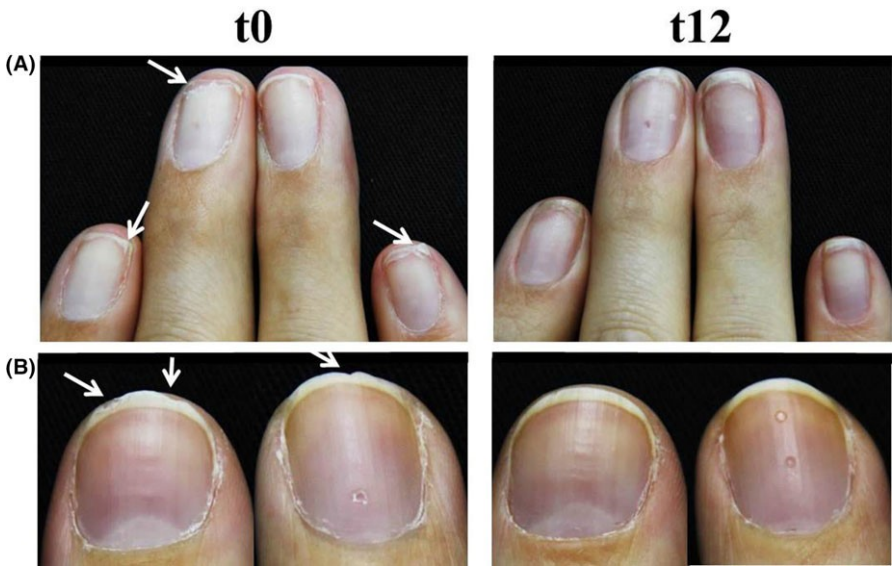


Рисунок 2 Пример снимков участников до (t0) и после 12 недель (t12) перорального приема биоактивных коллагеновых пептидов (БКП). **(A)** Дистальная часть ногтевой пластины демонстрирует ламеллярное отслоение тонкими горизонтальными слоями, треугольные кусочки ногтя легко откалываются при прикосновении (t0). После 12 недель (t12) ламеллярное отслаивание заметно снизилось. **(B)** Изолированные сколы на кончике ногтя, периодически проксимально расширяющиеся, наблюдаемые на первом приеме (t0) очевидно сглажены после 12 недель лечения (t12)

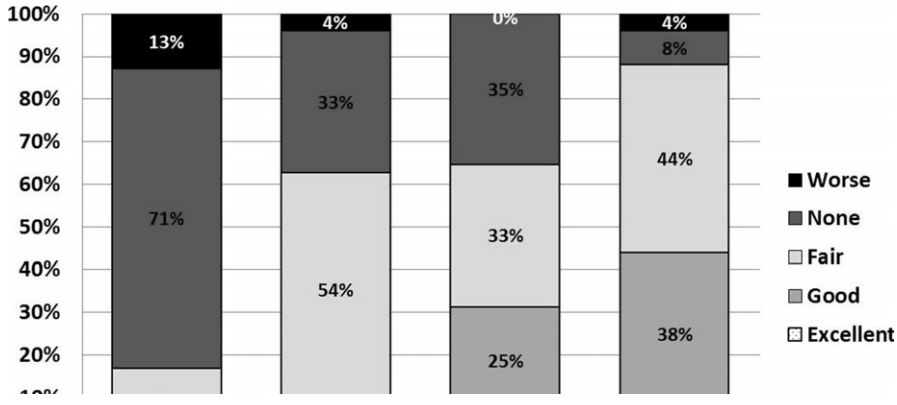


Рисунок 3 Общее улучшение клинической картины состояния ногтей при онихорексисе после 24 недель ежедневного

NEOLLE
NUTRICOSMETICS

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

перорального приема биоактивных коллагеновых пептидов с последующим 4-недельным периодом вымывания

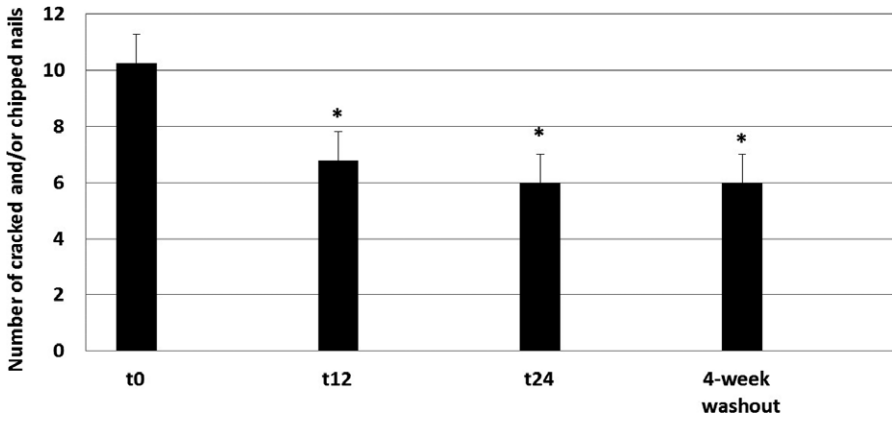
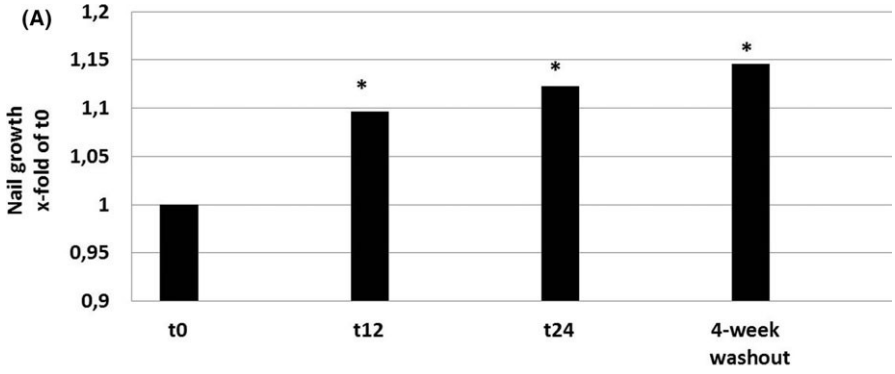


Рисунок 4 Частота появления трещин и/или сколов ногтей после ежедневного приема биоактивных коллагеновых пептидов в течение 24 недель с последующим 4-недельным периодом вымывания.

(среднее ± SEM; n = 24; * P <0,05)



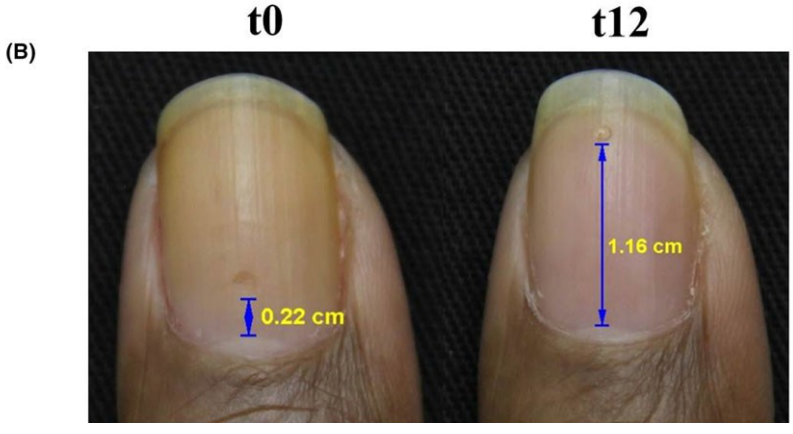


Рисунок 5 Увеличение темпа роста ногтей после ежедневного перорального приема биоактивных коллагеновых пептидов. **(A)** Темп роста ногтей значительно увеличился за 12 недель и был еще более выражен через 24 недели по сравнению с базовой линией (среднее ± SEM; n = 24; * P <0,05). **(B)** Пример снимков, отражающих рост ногтей участников до (t0) и после 12 недель лечения (t12) (скорость роста ногтей на 12

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

неделе была рассчитана путем вычитания исходного значения и деления на 3). Соответствующее улучшение роста ногтей на 41% (вверху) и 20% (снизу) показано на снимках.

СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Iorizzo M, Pazzaglia M, Piraccini BM, et al. Brittle nails. *J Cosmet Der- matol*. 2004;3:138-144.
2. Dimitris R, Ralph D. Management of simple brittle nails. *Dermatol Ther*. 2012;25:569-573.
3. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clin Dermatol*. 2010;28:420-425.
4. Iorizzo M. Tips to treat the 5 most common nail disorders. Brittle nails, onycholysis, paronychia, psoriasis, onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2015;33:175-183.
5. Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. Nail cosmetics in nail disorders. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:53-58.
6. Zague V. A new view concerning the effects of collagen hydrolysate intake on skin properties. *Arch Dermatol Res*. 2008;300:479-483.
7. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr*. 1999;129:1891-1895.
8. Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, et al. Absorption
9. and effectiveness of orally administered low molecular weight colla- gen hydrolysate in rats. *J Agric Food Chem*. 2010;58:835-841.
10. Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, et al. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem*. 2005;53:6531-6536.
11. Zague V, De FV, Rosa C, Jaeger RG. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metallopro- teinase 2 activity. *J Med Food*. 2011;14:618-624.
12. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, et al. Collagen-derived dipep- tide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol*. 2010;37:330-338.
13. Maia-Campos P, Melo MO, Calixto LS, Fossa MM. An oral supple- mentation based on hydrolyzed collagen and vitamins improves skin elasticity and dermis echogenicity: a clinical placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Biopharm*. 2015;4:1-6.
14. Liang J, Pei X, Zhang Z, et al. The protective effects of long-term oral administration of marine collagen hydrolysate from chum sal- mon on collagen matrix homeostasis in the chronological aged skin of Sprague-Dawley male rats. *J Food Sci*. 2010;75:H230-H238.
15. Proksch E, Schunck M, Zague V, et al. Oral intake of specific bioac- tive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27:113-119.
16. Proksch E, Segger D, Degwert J, et al. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Phys- iol*. 2014;27:47-55.
17. Sherber NS, Hoch AM, Coppola CA, et al. Efficacy and safety study of tazarotene cream 0.1% for the treatment of brittle nail syndrome. *Cutis*. 2011;87:96-103.
18. Van De Kerkhof PCM, Pasch MC, Scher RK, et al. Brittle nail syn- drome: a pathogenesis-based approach with a proposed grading sys- tem. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:644-651.
19. Shigemura Y, Kubomura D, Sato Y, Sato K. Dose-dependent changes in the levels of free and peptide forms of hydroxyproline in human plasma after collagen hydrolysate ingestion. *Food Chem*. 2014;159:328-332.
20. Le Vu P, Takatori R, Iwamoto T, et al. Effects of food-derived colla- gen peptides on the expression of keratin and keratin-associated protein genes in the Mouse Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28:227-235.

NEOLLE
NUTRICOSMETICS

ООО «Нутрикосметика»
+7 495 294-30-60
Москва, ул. Одесская, 2с
БЦ «Лотос»

www.neolle.ru
Info@neolle.ru

21. Haneke E. Onychocosmeceuticals. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5:95-100.
22. Inoue N, Sugihara F, Wang X. Ingestion of bioactive collagen hydro- lysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial aging signs in a randomized double-blind placebo-controlled clinical study. *J Sci Food Agric*. 2016;96:4077-4081.
23. Shimizu J, Asami N, Kataoka A, et al. Oral collagen-derived dipep- tides, prolyl-hydroxyproline and hydroxyprolyl-glycine, ameliorate skin barrier dysfunction and alter gene expression profiles in the skin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;456:626-630.
Oba C, Ohara H, Morifuji M, et al. Collagen hydrolysate intake improves the loss of epidermal barrier function and skin elasticity induced by UVB irradiation in hairless mice. *Photodermatol Photoim- munol Photomed*. 2013;29:204-211.