

Возможности коррекции раннего поседения и инволютивных изменений волос

Е. А. Шатохина, А. В. Топская, Л. С. Круглова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре освещены имеющиеся публикационные данные по этиопатогенезу раннего поседения, инволюции волос и методам восстановления. Раннее поседение волос определяется как поседение в возрасте до 20 лет у европеоидов, до 25 лет у азиатов и до 30 лет у африканцев. В этиопатогенезе как ведущий механизм рассматривается дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантной системой, значительную роль играет генетическая предрасположенность, гормональные нарушения щитовидной железы, острый стресс; причинами также могут являться дефицит витамина B12, меди, железа. На данный момент для профилактики потери пигмента и его восстановления используется активная молекула пальмитоил тетрапептид-20. Также рассматривается эндоканнабиноидная система в волосном фолликуле, как мишень для стимуляции при восстановлении роста волос.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ахромотрихия, раннее поседение волос, пальмитоил тетрапептид-20, эндоканнабиноидная система, экстракт семян конопли.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of correction of premature greying of hair and involutive hair changes

E. A. Shatokhina, A. V. Topsкая, L. S. Kruglova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The review highlights the available published data on the etiopathogenesis of early graying, hair involution and restoration methods. Early graying of hair is defined as settlement before the age of 20 in Caucasians, before the age of 25 in Asians and before the age of 30 in Africans. In etiopathogenesis, an imbalance between oxidative stress and the antioxidant system is considered as the leading mechanism, a significant role is played by genetic predisposition, hormonal disorders of the thyroid gland, acute stress; the causes may also be deficiency of vitamin B12, copper, iron. Currently, the active molecule palmitoyl tetrapeptide-20 is used to prevent pigment loss and restore it. The endocannabinoid system in the hair follicle is also considered as a target for stimulation during the restoration of hair growth.

KEYWORDS: achromotrichia, premature greying of hair, palmitoyl tetrapeptide-20, endocannabinoid system, cannabis sativa seed extract.

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

Введение

Волосы как часть внешности человека, их цвет, длина, стиль играют важную роль в физическом облике и самовосприятии людей. Они служат отличным эстетическим инструментом и средством невербальной коммуникации. Поскольку поседение волос воспринимается как признак старости, раннее поседение волос может оказать негативное влияние на самооценку человека и его жизнь. Общепринято для восстановления цвета полагаться на искусственные краски для волос, они легкодоступны, но требуют частого использования и имеют свои недостатки: могут повреждать стержень волоса, вызывать контактный дерматит и т.д. [1, 2]. По данным оборота финансов мировой рынок красок для волос на 2022 год составляет 23 миллиарда долларов, а к 2028 году ожидается рост до 35 млрд [3]. Согласно расчетам аналитиков, рынок красок для волос в России на 2021 год составлял 307,2 миллиона долларов [4]. Учитывая огромный спрос на краски для волос, исследовательская деятельность и разработка средств, которые позволят предотвратить образования седины и восстановить пигментацию волос, развиваются достаточно медленно.

Поседение волос или ахромотрихия происходит при хронологическом старении, встречается в разной степени

у всех людей, независимо от пола и расы. Средний возраст начала поседения у европеоидов и азиатов около 30 лет, у африканцев – около 40 лет. Раннее поседение волос (РПВ) определяется как поседение в возрасте до 20 лет у европеоидов, до 25 лет у азиатов и до 30 лет у африканцев.

Эмпирическое правило 1965 года 50/50/50 гласит, что в возрасте 50 лет 50% населения имеют, по крайней мере, 50% седых волос [5]. В 2012 году большое популяционное исследование сообщило о гораздо меньшем проценте пораженного населения. Подсчет процента людей, у которых в возрасте 50 лет седина составляет не менее 50%, приводит к глобальному диапазону в 6–23% в зависимости от этнического и/или географического происхождения и натурального цвета волос [6].

Характеристика седых волос

Белизна волос возникает из-за оптической иллюзии, бледно-желтый кератин кажется белым из-за отражения преломления падающего света. Седые волосы более грубые и жесткие [1]. Скорость роста и толщина их значительно выше, чем пигментированных [7]. Седина сначала появляется на висках и бакенбардах у мужчин и по краю роста волос у женщин, далее распространяется на теменную область, а затем на остальную часть волосистой части головы, в последнюю очередь

затрагивая затылок. Борода и волосы на теле поражаются позже [5,8]. В случае РПВ в исследовании Daulatabad D. *et al.* замечали первые пряди седых волос в лобной и теменной областях волосистой части головы и ни в одном из случаев не было поражения бакенбардов или волос на других участках тела, что резко контрастирует с физиологическим поседением [8].

Этиопатогенез раннего поседения волос

До настоящего времени точный этиопатогенез РПВ остается не до конца известным. Роль активных форм кислорода (АФК) в поседении волос наиболее изучена. Во время фазы анагена, в волосном фолликуле происходит активный меланогенез. Это включает гидроксирование тирозина и окисление дигидроксифенилаланина до меланина, вызывая огромный накопительный окислительный стресс. Отсутствие антиоксидантного эффекта (антиоксидантных ферментов-супероксиддисмутаза, каталаза и др. и неферментативных антиоксидантных молекул – витамин Е, витамин С, глутатион, убихинон) приводит к повреждению меланоцитов, поскольку АФК представляют собой высокореактивные молекулы, которые напрямую повреждают структурные мембраны клеток, белки, липиды и ДНК. Этот дисбаланс приводит к истощению пигментации. H₂O₂-индуцированное окислительное повреждение всего волосного фолликула, включая стержень волоса, считается одним из ключевых элементов поседения волос [9,10]. Shi *et al.* показали в своих экспериментах сниженную антиоксидантную активность в фолликулах седых волос, а именно, что экспрессия белка каталазы и активность по удалению гидроксильных радикалов сильно подавлены в непигментированных волосных фолликулах. Отсутствие антиоксидантной активности в фолликулах седых волос одновременно влияет на зрелые меланоциты волосной луковицы и их незрелые клетки-предшественники в балдж-зоне, что приводит к их истощению [11]. Окислительный стресс может быть результатом воздействия ультрафиолетовых лучей, радиации, загрязнения окружающей среды, психоэмоционального стресса или воспалительных причин. Кроме того, экзогенный окислительный стресс показал повышенное поседение волосных фолликулов [9]. В перекрестном обсервационном исследовании Zayed A. *et al.* показали, что существует значительная корреляция между курением и РПВ. Возможным объяснением этого является прооксидантное действие курения на организм [12]. Также сообщается, что причинами развития могут являться прогероидные синдромы, такие как синдром Вернера и синдром Хатчинсона-Гилфорда, которые связаны с дефектной репарацией ДНК, следовательно, она более восприимчива к окислительному стрессу [13]. Большая роль в развитии РПВ отводится положительному семейному анамнезу, в исследовании Daulatabad D. *et al.* он был получен в 75% с одинаковой распространенностью по отцовской и материнской линиям, более чем в половине случаев 55,8% сообщили, что у них есть родственник первой степени родства, страдающий РПВ, в 25% – вторая степень родства и в 38,5% – родственник третьей степени родства. Также они заметили связь с атопической предрасположенностью [8]. Несколько исследований демонстрируют возникновение РПВ с дефицитом витамина В₁₂, сниженными уровнями меди, железа, ферритина, кальция и гормонов щитовидной железы [14–18]. Некоторые химиотерапевтические препараты

(сунитиниб, пазопаниб, иматиниб) и противомалярийный препарат (хлорохин) могут вызывать РПВ, ингибируя рецепторную тирозинкиназу c-kit. Хлорохин в высокой дозе преимущественно снижает выработку феомеланина по неизвестному механизму [19, 20, 21, 22]. Исследование Zhang B *et al.* 2020 года опубликованное в журнале Nature сообщает, что острый стресс приводит к поседению волос из-за быстрого истощения меланоцитарных стволовых клеток (МСК), поскольку это является результатом активации симпатической нервной системы, которая участвует в иннервации балдж-зоны. При стрессе активация этих нервов приводит к резкому высвобождению нейромедиатора норадреналина, стимулируя быструю пролиферацию покоящихся МСК с последующей дифференцировкой, миграцией и их истощением [23]. На молекулярном уровне изучаются различные гены и сигнальные пути, влияющие на пигментацию волос. Известно, что рецепторы костного морфогенетического белка 2 типа (Bmpr2) и активина типа 2a (Acvr2a) влияют на пигментацию волос. Сниженная активность Bmpr2 и Acvr2 в меланоцитах может вызывать РПВ у экспериментальных мышей [24]. Сигнальные пути Notch 1 и Notch 2 играют роль в поддержании пигментации волос. Рецепторы Notch 1 и Notch 2 способствуют поддержанию меланобластов и МСК и необходимы для правильной пигментации волос [25]. Было доказано, что фактор стволовых клеток SCF и его рецептор kit играют роль в меланогенезе волос [26].

Немало случаев описано медикаментозного восстановления пигментации волос, которая была либо случайным открытием, либо основной целью изучения. Препараты, влияние которых на репигментацию было зафиксировано, можно разделить на несколько групп (табл. 1).

Также имеется случай репигментации волос, вызванный операцией по Mohs [54]. Известно, что после ранения волосные фолликулы регенерируются *de novo* наряду с эпителизацией, однако эти волосы лишены пигмента. В исследовании Yuriguchi M. *et al.* продемонстрировали регенерацию пигментированных волос при нанесении мышам раны на стадии анагена волосного цикла. Наблюдалось значительное увеличение количества МСК в межфолликулярной коже постнатального периода 1-го анагена у 5-недельных мышей, также на этой стадии в коже наблюдалось повышение уровня Wnt7a кератиноцитов, что может направлять МСК на производство пигментированных волос в регенерирующих фолликулах [55]. Как форма повреждения, эпиляция также активирует МСК у мышей для регенерации фолликулярных и эпидермальных меланоцитов посредством индуцированной передачи сигналов эндотелином 3 / рецептором эндотелина типа В (EDN3 / EDNRB), что приводит к гиперпигментации кожи и волос [56].

Физиологическая инволюция волос

Физиологическая инволюция волос включает в себя изменения в цикле роста волос, истончение волос, изменение их физических свойств и потере пигментации. Сообщается, что продолжительность фазы анагена уменьшается, и количество волос, находящихся в фазе роста, также уменьшается [57]. К тому же количество волос на единицу фолликула тоже сокращается с возрастом, что приводит к снижению общей плотности волос [58]. Возрастное истончение волос является результатом

Таблица 1

Медикаментозная репигментация волос

Витамины	Пантотенат кальция/Витамин B5 [27] и пара-аминобензойная кислота/Витамин B10 [28]
Моноклональные антитела	Ниволумаб, Пембролизумаб, Атезолизумаб [29], Дупилумаб [30], Адалимумаб [31], Секукинумаб [32], Устекинумаб [33], Брентуксимаб [34]
Ингибиторы тирозинкиназы	Иматиниб [35], Нилотиниб [36], Сорафениб [37], Эрлотиниб [38]
Иммуномодулирующие	Леналидомид [39] и Талидомид [40]
Иммуносупрессивные	Циклоспорин А [41]
Гормоны щитовидной железы	Высокие дозы тироксина [42]
Аналоги простагландина F2 α	Латанопрост [43]
Ингибиторы холинэстеразы [44]	
Антагонист эстрогена	Тамоксифен [45]
Противопаркинсонический препарат	Леводопа [46]
Ноотроп	Церобролизин [47]
Ретиноиды	Ацетритин [48], Этретинит [49]
Глюкокортикостероид	Преднизолон [50]
Фуракумарин	Псорален [51]
Антимикобактериальный препарат	Клофазимин [52]
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	Каптоприл [53]

миниатюризации волосных фолликулов, которое возникает в результате истощения стволовых клеток волосного фолликула (СКВФ), и в итоге приводит к выпадению волос. Старение СКВФ связано с реакцией повреждения ДНК, что вызывает протеолиз коллагена XVII типа (COL17A1/BP180) – важной молекулы для пролонгирования функции [59]. В исследованиях говорится об изменении диаметра волос с возрастом. Диаметр волос увеличивается до максимума в возрасте от 20 до 40 лет, после чего происходит его постепенное уменьшение [60, 61]. Прочность волосного стержня пропорциональна диаметру стержня, следовательно устойчивость к ломкости также уменьшается, что приводит к большему повреждению волос. А поврежденные волосы теряют блеск, в результате усиленного рассеивания света [62]. С возрастом снижается активность сальных желез, что приводит к снижению выработки кожного сала и результатом этого является ухудшение физических свойств волос, блеска и сухость. Во всех исследованиях, представленных на сегодняшний день, снижение выработки кожного сала больше у женщин коррелирует с перименопаузой и сопутствующие им изменения гормонального баланса [63]. В некоторых исследованиях использовались методы молекулярной биологии для изучения инволютивных изменений на уровне экспрессии и трансляции генов. В одном исследовании показали, что у участников старше 50 лет имеется значительное снижение регуляции генов кератина и кератин-ассоциированных белков [64]. В другом исследовании выявили снижение экспрессии генов, участвующих в сигнальном пути Wnt, который необходим для поддержания активности дермального сосочка и контроля перехода из телогена в анаген [65].

Физиологическое поседение волос является результатом прогрессирующей потери МСК, которые локализуются в волосном фолликуле в балдж-зоне, генерируя популяцию меланоцитов в новой волосной луковице в начале анагена. Поддержание популяции МСК во время цикла волосного фолликула контролируется сигнальными механизмами TGF- β и Notch. Notch-сигнализация, препятствуя апоптозу, играет решающую роль в выживании МСК и незрелых меланобластов [66]. По мере прогрессирования старения снижается уровень антиоксидантного статуса. Несбалансированное окисление клеток и антиоксидантная способность, накопление окислительного повреждения снижают антиапоптотическую способность, что скорее связано с нарушением сигнального пути Notch МСК, и в итоге приводит к поседению волос. Внутриклеточный белковый фактор BCL2 оказывает защитное действие на старение МСК, но экспрессия BCL2 в организме постепенно снижается с возрастом, что может быть также одним из механизмов возникновения физиологического поседения волос у пожилых людей [67]. В последнее время вызывает большой интерес влияние эндоканнабиноидной системы на клеточный гомеостаз путем подавления повреждающих воспалительных реакций и усиления регенеративных процессов, в том числе клеток волосных фолликулов. Она была открыта только в 1990-х годах и состоит из двух каннабиноидных рецепторов 1 и 2 (CB1 и CB2), и содержит две молекулы-мессенджеры – анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерин (2-AG). Рецепторы CB1 экспрессируются в клетках волосных фолликулов. Цикл волосных фолликулов контролируется ванилоидным рецептором-1 (TRPV1), который обнаружен в кератиноцитах волосного матрикса. Исследования на мышах показали, что их активация

способствует регрессии волосных фолликулов (катагену) и апоптозу кератиноцитов волосного матрикса, замедляя удлинение стержня волоса. Экстракт семян конопли передает сигналы рецепторам TRPV1, оказывая терапевтическое воздействие через рецепторы TRPV1 за счет выраженной активации рецептора. Экстракт семян конопли является антагонистом рецептора CB1, следовательно может быть использован для стимулирования роста волос, который вероятно оказывает свое действие через отрицательную аллостерическую модуляцию рецептора. Более недавнее исследование культивируемых клеток волосных фолликулов человека показало, что использование более низких доз экстракта приводило к удлинению стержня волоса, однако гораздо более высокие дозы привели к преждевременному вступлению в фазу катагена, вероятно, через другой рецептор, ванилоидный рецептор-4 (TRPV4), тем самым подавляя рост волос. Также было показано, что экстракт семян конопли усиливает передачу сигналов Wnt, что заставляет клетки-предшественники дифференцироваться в новые волосные фолликулы и поддерживает фазу анагена волосного цикла [68].

Восстановление пигментации и инволютивных изменений волос

На настоящий момент времени для стимуляции пигментации и уменьшения процесса поседения волос используется агонист α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ), биомиметический пептид – пальмитоил тетрапептид-20 (РТР20). Впервые о нём сообщается в исследовании 2018 года, в котором приняли участие 15 человек мужского пола с РПВ, применявшие лосьон ежедневно в дозе 3 мл в течение 3 месяцев. Almeida Scalvino S *et al.* выявили *in vitro* и *ex vivo* способность исследуемого пептида РТР20 усиливать

Таблица 2
Активные ингредиенты лосьона EXGREY HAIR RESTORE

Активные ингредиенты	Применение
Сера	Себорегулирующее действие
Экстракт семян конопли	Стимуляция роста волос
Экстракт мака перуанской	Антиоксидантное действие
Пальмитоил тетрапептид-20 (РТР20)	Стимуляция пигментации
Лизат пропионовых бактерий	Противовоспалительное и восстанавливающее действие
Экстракт софоры японки	Антиоксидантное, ранозаживляющее и противовоспалительное действие

экспрессию каталазы и снижать на 30% внутриклеточный уровень H_2O_2 . Кроме того, было показано, что РТР20 активирует *in vitro* и *ex vivo* процесс меланогенеза [69]. Также сообщается о случае применения лосьона с РТР20 у женщины с РПВ, которая наносила лосьон по 1 мл два раза в день, дополнительно ей были назначены пероральные добавки для волос, содержащие комбинацию биотина и пантотената кальция, один раз в день. Через 3 месяца после начала лечения у пациентки наблюдалось некоторое улучшение волос, а доза лосьона была снижена до 1 мл один раз в сутки. Через 5 месяцев пациентка достигла >90% превращения седых волос в пигментированные [70]. Для дополнительного снижения внутриклеточного уровня АФК возможно применение экстракта мака перуанской и экстракта софоры японки. Корень мака перуанской содержит компоненты с высокой питательной ценностью, такие как белки (10–18%), углеводы (59–76%), а также большое количество свободных аминокислот и значительное содержание минеральных веществ. В исследовании Shenghua Zha *et al.* тесты на антиоксидантную активность показали, что полисахариды экстракта мака перуанской продемонстрировали хорошую способность поглощать свободные радикалы гидроксила и супероксида, и скорость поглощения составила 52,9% и 85,8% соответственно [71]. В другом исследовании также сообщается, что основные активные компоненты мака перуанской такие, как эфирные масла, липиды и полисахариды продемонстрировали антиоксидантный эффект [72]. Zhang L. *et al.* в своем исследовании сообщают о значительной антиоксидантной активности экстракта софоры японки в методах удаления свободных радикалов. Кроме того, экстракт софоры японки проявлял значительную противовоспалительную активность за счет ингибирования продукции NO и TNF- α *in vitro* [73]. К тому же Aly SH *et al.* сообщают, что местное применение экстракта сафоры японки значительно увеличивает скорость заживления ран и снижение окислительного стресса в области раны. Исследование молекулярного анализа показало, что основные соединения экстракта софоры японки могут эффективно связываться с активными центрами трех белков, связанных с заживлением ран: гликогенсинтазокиназы 3- β (GSK3- β), матриксных металлопротеиназ-8 (MMP-8) и синтазы оксида азота (iNOS) [74]. Для коррекции роста волос возможно применение экстракта семян конопли, при местном применении он легко достигает волосных фолликулов, а также не был связан с какими-либо значительными побочными эффектами. В исследование Smith GL, Satino J. 35 пациентов с андрогенетической алопецией использовали рецептуру конопляного масла для местного применения один

раз в день. В среднем через 6 месяцев наблюдалось статистически значимое увеличение волос на 93,5%. Сообщений о побочных эффектах не поступало [68].

Как пример, оптимальное сочетание активных ингредиентов косметическая лаборатория PhytoLab соединила в инновационном средстве – лосьон для восстановления натурального цвета волос EXGREY HAIR RESTORE. В основе рецептуры данного средства имеются все вышеперечисленные компоненты, которые на внутриклеточном уровне влияют как на седину волос, так активно восстанавливают обменные процессы при выпадении волос, не только профилактируя потерю цвета и ухудшения качества волос, но и возвращая волосам их природные характеристики (табл. 2).

Заключение

Раннее поседение волос и восстановление пигментации остается областью изучения, для которой необходимы масштабные исследовательские работы. Понимание механизмов, участвующих в меланогенезе волосных фолликулов и функционировании меланоцитарных стволовых клеток, имеет важное значение для разработки потенциальных средств восстановления пигментации волос. Учитывая, что кожа является доступной частью тела, а положение волосных фолликулов относительно поверхностное, местное лечение будет иметь большие преимущества в безопасности и эффективности. Несомненно, потеря пигмента и инволюция сально-волосных фолликулов являются синергетическими процессами, поэтому современные средства по коррекции состояния волос должны влиять комплексно на все звенья патогенеза, быть эффективными и безопасными, что в настоящее время становится реальностью.

Список литературы / References

- Kumar AB, Shamim H, Nagaraju U. Premature Graying of Hair: Review with Updates. *Int J Trichology*. 2018 Sep-Oct;10(5):198–203. doi: 10.4103/ijt.ijt_47_18. PMID: 30607038; PMCID: PMC6290285.
- Trüeb RM. Pharmacologic interventions in aging hair. *Clin Interv Aging*. 2006;1(2):121–9. doi: 10.2147/cia.2006.1.2.121. PMID: 18044109; PMCID: PMC2695167.
- Hair Color Market Size and Growth Forecast by 2028, 2022 Jun; Report Code: TIPRE00029506. URL: <https://www.theinsightpartners.com/reports/hair-color-market>
- Анализ рынка краски для волос в России (с базой импорта-экспорта), 2022. URL: <https://drgroup.ru/2029-Analiz-rynka-sredstv-dlya-okraski-volos-v-Rossii.html>
- Analysis of the hair dye market in Russia (with import-export base), 2022. URL: <https://drgroup.ru/2029-Analiz-rynka-sredstv-dlya-okraski-volos-v-Rossii.html>
- Tobin DJ, Paus R. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp Gerontol*. 2001 Jan;36(1):29–54. doi: 10.1016/S0531-5565(00)00210-2. Erratum in: *Exp Gerontol* 2001 Mar;36(3):591–2. PMID: 11162910.
- Panhard S, Lozano I, Loussouarn G. Greying of the human hair: a worldwide survey, revisiting the '50' rule of thumb. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):865–73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11095.x. PMID: 22716034.
- Choi HI, Choi GI, Kim EK, Choi YJ, Sohn KC, Lee Y, Kim CD, Yoon TJ, Sohn HJ, Han SH, Kim S, Lee JH, Lee YH. Hair greying is associated with active hair growth. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1183–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10625.x. PMID: 21916889.
- Daulatabad D, Singal A, Grover C, Chhillar N. Profile of Indian patients with premature canities. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Mar-Apr;82(2):169–72. doi: 10.4103/0378-6323.168911. PMID: 26585843.
- Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Klapp BF, Birch-Machin MA, Peters EM. Towards a free radical theory of graying: melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J*. 2006 Jul;20(9):1567–9. doi: 10.1096/fj.05-4039fje. Epub 2006 May 24. PMID: 16723385.
- Trüeb RM. Oxidative stress in ageing of hair. *Int J Trichology*. 2009 Jan;1(1):6–14. doi: 10.4103/0974-7753.51923. PMID: 20805969; PMCID: PMC2929555.
- Shi Y, Luo LF, Liu XM, Zhou Q, Xu SZ, Lei TC. Premature graying as a consequence of compromised antioxidant activity in hair bulb melanocytes and their precursors. *PLoS One*. 2014 Apr 2;9(4):e93589. doi: 10.1371/journal.pone.0093589. PMID: 24695442; PMCID: PMC3973559.
- Zayed AA, Shahai AD, Ayoub MN, Yousef AM. Smokers' hair: Does smoking cause premature hair graying? *Indian Dermatol Online J*. 2013 Apr;4(2):90–2. doi: 10.4103/2229-5178.110586. PMID: 23741662; PMCID: PMC3673399.
- Dominguez-Gerpe L, Araújo-Vilar D. Prematurely aged children: molecular alterations leading to Hutchinson-Gilford progeria and Werner syndromes. *Curr Aging Sci*. 2008 Dec;1(3):202–12. doi: 10.2174/1874609810801030202. PMID: 20021393.
- Dawber RP. Infrequent associations of pernicious anaemia. *Br J Dermatol*. 1970 Mar;82(3):221–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.1970.tb12428.x. PMID: 5441758.
- Senthil S, Priya A, Tobin DJ. Demographic Characteristics and Association of Serum Vitamin B12, Ferritin and Thyroid Function with Premature Canities in Indian Patients from an Urban Skin Clinic of North India: A Retrospective Analysis of 71 Cases. *Indian J Dermatol*. 2017 May-Jun;62(3):304–308. doi: 10.4103/ijt.ijt_221_17. PMID: 28584374; PMCID: PMC5448266.
- van Beek N, Bodó E, Kromminga A, Gáspár E, Meyer K, Zmijewski MA, Slominski A, Wenzel BE, Paus R. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4381–8. doi: 10.1210/jc.2008-0283. Epub 2008 Aug 26. PMID: 18728176.
- El-Sheikh AM, Elfar NN, Mourad HA, Hewedy ES. Relationship between Trace Elements and Premature Hair Graying. *Int J Trichology*. 2018 Nov-Dec;10(6):278–283. doi: 10.4103/ijt.ijt_8_18. PMID: 30783336; PMCID: PMC6369637.

18. Chandran S, Simon SA, George AE. A Clinical Study of Premature Canities and Its Association with Hemoglobin, Ferritin and Calcium Levels. *Indian J Dermatol*. 2022 May-Jun;67(3):216–221. doi: 10.4103/ij.d.642.20. PMID: 36386090; PMCID: PMC9644779.
19. Hartmann JT, Konz L. Sunlight and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition. *Arch Dermatol*. 2008 Nov;144(11):1525–6. doi: 10.1001/archderm.144.11.1525. PMID: 19015436.
20. Sideras K, Menefee ME, Burton JK, Erlichman C, Bible KC, Ivy SP. Profound hair and skin hypopigmentation in an African American woman treated with the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):e312–3. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4432. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516434.
21. Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):446. doi: 10.1056/NEJM200208083470614. PMID: 12167692.
22. Di Giacomo TB, Valente NY, Nico MM. Chloroquine-induced hair depigmentation. *Lupus*. 2009 Mar;18(3):264–6. doi: 10.1177/0961203308097473. PMID: 19213866.
23. Zhang B, Ma S, Rachmin I, He M, Baral P, Choi S, Gonçalves WA, Shwartz Y, Fast EM, Su Y, Zou Li, Regav A, Buenostro JD, Cunha TM, Chiu IM, Fisher DE, Hsu YC. Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells. *Nature*. 2020 Jan;577(7792):676–681. doi: 10.1038/s41586-020-1935-3. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969699; PMCID: PMC7184936.
24. Han R, Beppu H, Lee YK, Georgopoulos K, Larue L, Li E, Weiner L, Brissette JL. A pair of transmembrane receptors essential for the reformation and pigmentation of hair. *Genesis*. 2012 Nov;50(11):783–800. doi: 10.1002/dvg.22039. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22611050; PMCID: PMC3461250.
25. Schouwey K, Delmas V, Larue L, Zimmer-Strobl U, Strobl JL, Radtke F, Beermann F. Notch1 and Notch2 receptors influence progressive hair graying in a dose-dependent manner. *Dev Dyn*. 2007 Jan;236(1):282–9. doi: 10.1002/dvdy.21000. PMID: 17080428.
26. Hachiya A, Sriwiyani P, Kobayashi T, Nagasawa A, Yoshida H, Ohuchi A, Kitahara T, Visscher MO, Takema Y, Tsuboi R, Bossy RE. Stem cell factor-KIT signalling plays a pivotal role in regulating pigmentation in mammalian hair. *J Pathol*. 2009 May;218(1):30–9. doi: 10.1002/path.2503. PMID: 19214986.
27. Pasicha JS. Effect of Grey Hair Evulsion on the Response to Calcium Pantothenate in Premature Grey Hairs. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1986 Mar-Apr;52(2):77–80. PMID: 28150658.
28. Sieve BF. CLINICAL ACHROMOTRICHIA. *Science*. 1941 Sep 12;94(2437):257–8. doi: 10.1126/science.94.2437.257. PMID: 17792884.
29. Rivera N, Boada A, Bielsa ML, Fernández-Figueras MT, Carcereny E, Moran MT, Ferrández C. Hair Repigmentation During Immunotherapy Treatment With an Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Agent for Lung Cancer. *JAMA Dermatol*. 2017 Nov 1;153(11):1162–1165. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2106. PMID: 28700789; PMCID: PMC5817444.
30. Sumitomo C, Akita H, Sugiyama K. Unexpected side-effect of dupilumab: Reversal of hair graying. *J Dermatol*. 2020 Sep;47(9):e316–e317. doi: 10.1111/1346-8138.15472. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578240.
31. Tintle SJ, Dabade TS, Kalish RA, Rosmarin DM. Repigmentation of hair following adalimumab therapy. *Dermatol Online J*. 2015 Jun 16;21(6):13030/qt6fn01xz. PMID: 26158363.
32. Rongioletti F, Mugheddu C, Murgia S. Repigmentation and new growth of hairs after anti-interleukin-17 therapy with secukinumab for psoriasis. *JAAD Case Rep*. 2018 May 7;4(5):486–488. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.01.006. PMID: 29984292; PMCID: PMC6031562.
33. Park SJ, Ahn GR, Park JW, Seo SJ. The First Case of Ustekinumab-Associated Hair Repigmentation and a Proposed Mechanism of Action. *Ann Dermatol*. 2021 Jun;33(3):300–301. doi: 10.5021/ad.2021.33.3.300. Epub 2021 May 4. PMID: 34079196; PMCID: PMC8137327.
34. Penz LR, Manatis-Lomell A, Soaveira A, Fisher D, Senna MM. Hair repigmentation associated with the use of brentuximab. *JAAD Case Rep*. 2017 Nov 8;3(6):563–565. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.09.027. PMID: 29159251; PMCID: PMC5683745.
35. Robert C, Spatz A, Faivre S, Armand JP, Raymond E. Tyrosine kinase inhibition and grey hair. *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1056. doi: 10.1016/S0140-6736(03)2805-X. PMID: 12660081.
36. Kockers CCB, Westerweel PE. Hair Repigmentation Induced by Nilotinib. *N Engl J Med*. 2022 Aug 11;387(6):e12. doi: 10.1056/NEJMc12119953. Epub 2022 Aug 6. PMID: 35929831.
37. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):299–305. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.034. Epub 2008 Nov 25. PMID: 19028406.
38. Cheng YP, Chen HJ, Chiu HC. Erlotinib-induced hair repigmentation. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53(1):e55–7. doi: 10.1111/ij.1365-4632.2011.05422.x. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23432346.
39. Dasanu CA, Mitsis D, Alexandrescu TD. Hair repigmentation associated with the use of lenalidomide: graying may not be an irreversible process. *J Oncol Pharm Pract*. 2013 Jun;19(2):165–9. doi: 10.1177/1078155212442561. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22440400.
40. Lovering S, Miao W, Baillie T, Amato D. Hair repigmentation associated with thalidomide use for the treatment of multiple myeloma. *BMJ Case Rep*. 2016 Jul 21;2016:bcr2016215521. doi: 10.1136/bcr-2016-215521. PMID: 27444138; PMCID: PMC4964225.
41. Sadiqha A, Zahed GM. Hair darkening after treatment with cyclosporin in a patient with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Nov;22(10):1239–41. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02598.x. Epub 2008 Mar 7. PMID: 18331307.
42. Redondo P, Guzmán M, Marquina M, Prefel M, Aguado L, Lloret P, Gorrochategui A. Repigmentación del pelo canoso tras tratamiento con hormona tiroidea [Repigmentation of gray hair after thyroid hormone treatment]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007 Nov;98(9):603–10. Spanish. PMID: 17961449.
43. Bellandi S, Amato L, Cipollini EM, Antiga E, Brandini L, Fabbri P. Repigmentation of hair after latanoprost therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25(12):1485–7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03949.x. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21198953.
44. Chan LKM, Braidy N, Ng W, Xu YH, Chen J, McDonald R, Chan DKY. Re-pigmentation of hair after prolonged cholinesterase inhibitor therapy in a Chinese population. *Australas J Dermatol*. 2020 Nov;61(4):e417–e420. doi: 10.1111/ajd.13356. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32597493.
45. Hampson JP, Donnelly A, Lewis-Jones MS, Pye JK. Tamoxifen-induced hair colour change. *Br J Dermatol*. 1995 Mar;132(3):483–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb08690.x. PMID: 7718473.
46. Komagamine T, Suzuki K, Hirata K. Darkening of white hair following levodopa therapy in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Oct;28(12):1643. doi: 10.1002/mds.25696. PMID: 24166898.
47. Villarreal-Reyna G, Garza-Morales R, Soto-Domínguez A, Montañez-Guerrero L, Saucedo-Cárdenas O, Gómez-Flores M, Ocampo-Garza JA, Pérez-Trujillo JJ, Montes-de-Oca-Luna R. Cerebrolysin induces hair repigmentation associated to MART-1/Melan-A reactivation. *Eur J Med Res*. 2022 Nov 21;27(1):257. doi: 10.1186/s40001-022-00889-4. PMID: 36411485; PMCID: PMC9677656.
48. Ward PD, Miller HL, Shipman AR. A case of repigmentation and curling of hair on acitretin therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Jan;39(1):91–2. doi: 10.1111/ced.12212. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24267644.
49. Nagase K, Inoue T, Narisawa Y. Manifest hair repigmentation associated with etretinate therapy. *J Dermatol*. 2017 Mar;44(3):e34–e35. doi: 10.1111/1346-8138.13514. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27401844.
50. Khaled A, Trojels S, Zeglaoui F, Fazaia B, Kamoun MR. Repigmentation of the white hair after systemic corticosteroids for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Aug;22(8):1018–20. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02524.x. Epub 2007 Dec 13. PMID: 18081750.
51. Pavilhan R. Puvosal Therapy in Premature Greying of Hair. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1986 Mar-Apr;52(2):74–75. PMID: 28150657.
52. Philip M, Samson JF, Simi PS. Clofazimine-induced Hair Pigmentation. *Int J Trichology*. 2012 Jul;4(3):174–5. doi: 10.4103/0974-7753.100088. PMID: 23180930; PMCID: PMC3500060.
53. Read GM. Verapamil and hair colour change. *Lancet*. 1991 Dec 14;338(8781):1520. doi: 10.1016/0140-6736(91)92333-w. PMID: 1683935.
54. Chavez A, Tiger J. Hair Repigmentation After Mohs Micrographic Surgery and Secondary Intention Wound Healing on the Scalp of an 84-Year-Old Woman. *Dermatol Surg*. 2021 Sep 1;47(9):1281–1283. doi: 10.1097/DSS.0000000000003094. PMID: 34081046.
55. Yuriguchi M, Aoki H, Taguchi N, Kunisada T. Pigmentation of regenerated hairs after wounding. *J Dermatol Sci*. 2016 Oct;84(1):80–87. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.004. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27435302.
56. Li H, Fan L, Zhu S, Shin MK, Lu F, Qu J, Hou L. Epilation induces hair and skin pigmentation through an EDN3/EDNRB-dependent regenerative response of melanocyte stem cells. *Sci Rep*. 2017 Aug 4;7(1):2772. doi: 10.1038/s41598-017-07683-x. PMID: 28779103; PMCID: PMC544680.
57. Messenger AG. Hair through the female life cycle. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165 Suppl 3:2–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10628.x. PMID: 22171678.
58. Tajima M, Hamada C, Arai T, Miyazawa M, Shibata R, Ishino A. Characteristic features of Japanese women's hair with aging and with progressing hair loss. *J Dermatol Sci*. 2007 Feb;45(2):93–103. doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.10.011. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17161939.
59. Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoejmakers J, Nishimura KE. Hair follicle aging is driven by trans epidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science*. 2016 Feb 5;351(6273):aad4395. doi: 10.1126/science. aad4395. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26912707.
60. Robbins C, Mirmiran P, Messenger AG, Birch MP, Youngquist RS, Tamura M, Fillion T, Luo F, Dawson TL Jr. What women want – quantifying the perception of hair amount: an analysis of hair diameter and density changes with age in caucasian women. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167(2):324–32. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11010.x. PMID: 22524482.
61. Jeong KH, Kim KS, Lee GJ, Choi SJ, Jeong TJ, Shin MK, Park HK, Sim WY, Lee MH. Investigation of aging effects in human hair using atomic force microscopy. *Skin Res Technol*. 2011 Feb;17(1):63–8. doi: 10.1111/j.1600-0846.2010.00466.x. PMID: 20923464.
62. Erik B, Havliccioglu H, Aktan S, Karakus N. Biomechanical properties of human hair with different parameters. *Skin Res Technol*. 2008 May;14(2):147–51. doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00268.x. PMID: 18412556.
63. Turner GA, Bhogal RK. Hair and Aging. *Skinmed*. 2016 Oct 1;14(5):338–343. PMID: 27871344.
64. Giesen M, Gruel S, Holtkoetter O, Fuhrmann G, Koerner A, Petersohn D. Ageing processes influence keratin and KAP expression in human hair follicles. *Epub Dermatol*. 2011 Sep;20(9):759–61. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01301.x. Epub 2011 May 16. PMID: 21569108.
65. Kishimoto J, Burgess RE, Morgan BA. Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla. *Genes Dev*. 2000 May 15;14(10):1181–5. PMID: 10817753; PMCID: PMC316619.
66. Голасмил Луэуэл А., Кош Стивен И., Полмер Эми С., Леффел Дэвид Дж., Вольф Клаус, пер. с англ. Миченко А.В., Вороненко В.А., Галкина А.А., Германова К.Н., Петелин Д.С. Дерматология Филиппа в клинической практике, 1 том, второе издание. Издательство Панфилова, 2015 год. Москва. С. 1076–1079.
- Goldsmith Lowell A., Katz Steven I., Paller Amy S., Leffel David J., Wolf Klaus, trans. from English: Michchenko A.V., Voronenko V.A., Galkina L.A., Germanova K.N., Petelin D.S. Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Practice, 1st volume, second edition. Panfilov Publishing House, 2015, Moscow, pp. 1076–1079.
67. Zhang X, Zhu J, Zhang J, Zhao H. Melanocyte stem cells and hair graying. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Jun;22(6):1720–1723. doi: 10.1111/jocd.15652. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853923.
68. Smith GL. Sotino J. Hair Regrowth with Cannabidiol-rich Hemp Extract – A Case Series. *Cannabis*. 2021 Apr;24(1):53–59. doi: 10.26828/cannabis/2021.01.003. PMID: 37287996; PMCID: PMC1021262.
69. Almeida Scalvino S, Chapelle A, Hajem N, Lati E, Gasser P, Choulot JC, Michel L, Hocquaux M, Loing E, Altia J, Wdziczak-Bakala J. Efficacy of an agonist of α-MSH, the palmitoyl tetrapeptide-20, in hair pigmentation. *Int J Cosmet Sci*. 2018 Oct;40(5):516–524. doi: 10.1111/ics.12494. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30222197.
70. Chavan D. Reversal of Premature Hair Graying Treated with a Topical Formulation Containing α-Melanocyte-Stimulating Hormone Agonist [Greyverse Solution 2%]. *Int J Trichology*. 2022 Nov-Dec;14(6):207–209. doi: 10.4103/ijtr.ijtr_85_22. Epub 2023 Jan 31. PMID: 37034550; PMCID: PMC10075347.
71. Zha S, Zhao Q, Chen J, Wang L, Zhang G, Zhang H, Zhao B. Extraction, purification and antioxidant activities of the polysaccharides from maca (*Lepidium meyenii*). *Carbohydr Polym*. 2014 Oct 13;111:584–7. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.05.017. Epub 2014 May 21. PMID: 25037390.
72. Sun Y, Dai C, Shi S, Zheng Y, Wei W, Cai D. Composition analysis and antioxidant activity of essential oils, lipids and polysaccharides in different phenotypes of *Lepidium meyenii*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2018 Nov 1;1099:25–33. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.09.010. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30241071.
73. Zhang L, Ravipati AS, Koyyalamudi SR, Jeong SC, Reddy N, Smith PT, Bartlett J, Shanmugam K, Münch G, Wu MJ. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *J Agric Food Chem*. 2011 Dec 14;59(23):12361–7. doi: 10.1021/jf203146e. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22023309.
74. Aly SH, Elissawy AM, Mahmoud AMA, El-Tokhy FS, Mageed SSA, Almahlhi H, Al-Rashed ST, Bin-jubair FA, Hassab MAE, Eldehna WM, Singab AEB. Synergistic Effect of *Sophora japonica* and Glycyrrhiza glabra Flavonoid-Rich Fractions on Wound Healing: In Vivo and Molecular Docking Studies. *Molecules*. 2023 Mar 27;28(7):2994. doi: 10.3390/molecules28072994. PMID: 37049756; PMCID: PMC10096052.

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. eLibrary SPIN: 3827–0100. ORCID: 0000–0002–0238–6563

Топская А.В., ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: anna.topskaya@mail.ru. ORCID: 0009–0000–6652–2045

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5044–5265

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами резидента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Шатохина Евгения Афанасьевна.
E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Для цитирования: Шатохина Е.А., Топская А.В., Круглова Л.С. Возможности коррекции раннего поседения и инволютивных изменений волос. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-7-11>

About authors

Shatokhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor, at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. eLibrary SPIN: 3827–0100. ORCID: 0000–0002–0238–6563

Topskaya A.V., medical resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: anna.topskaya@mail.ru. ORCID: 0009–0000–6652–2045

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5044–5265

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Shatokhina Evgeniya A. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

For citation: Shatokhina E.A., Topskaya A.V., Kruglova L.S. The possibilities of correction of premature greying of hair and involutive hair changes. *Medical alphabet*. 2024; (9): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-7-11>