

УДК: 616.594:576.8.095.337/.338]-076

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2020.02-03.080>

## ДИСБАЛАНС МІКРО- ТА МАКРОЕЛЕМЕНТІВ ВОЛОССЯ ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ АЛОПЕЦІЙ: ДОСЯГНЕННЯ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

*Чемодурова Н.Є., Туркіна В.А.*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

*Кафедра гігієни та профілактичної токсикології ФПДО (зав. - доц., к.мед.наук, Лотоцька-Дудик У.Б.)*

### Реферат

**Мета.** Проаналізувати сучасні наукові підходи до використання досягнень біоелементології у діагностиці та лікуванні різних форм алопеції. З'ясувати невирішені питання даного напрямку досліджень.

**Матеріал і методи.** Інформаційно-аналітичний пошук у базах MEDLINE, Embase, TOXNET, спеціалізованих журналах та депозитаріях дисертаційних робіт України, Росії та Білорусі. Також використовувались посилання, цитовані в ідентифікованих статтях. Часовий інтервал пошуку 2007-2020 роки.

**Результати й обговорення.** Контент-аналіз наукових джерел, в яких висвітлені результати досліджень гомеостазу мікро- та макроелементів у організмі людини, доводить правомірність використання отриманих даних для діагностики, лікування та профілактики алопеції. Впровадження сучасних аналітичних методів дозволило розширити як якісні, так і кількісні характеристики вмісту елементів у волоссі, а відтак обґрунтувати використання елементного складу волосся як медичного діагностичного критерію. Окрім цього, аналіз волосся на вміст мікро- та макроелементів вважається потенційно безпечним, неінвазивним діагностичним інструментом, зразки не вимагають для зберігання спеціального обладнання і не мають обмеження по терміну зберігання. На сучасному етапі проводиться активний пошук взаємозв'язку елементного статусу волосся та алопеції різного генезу. Було з'ясовано, що для всіх форм алопеції характерно порушення гомеостазу заліза, цинку, міді, селену. Окрім цього, дослідниками наголошується на значимості надлишку у волоссі свинцю та кадмію для алопеції Areata, кремнію - для дифузної та андрогенетичної алопеції, зниженого рівню марганцю при всіх формах алопеції. Науковою спільнотою обговорюється питання впровадження сучасних аналітичних методів визначення елементного складу біосередовищ. Найбільш перспективними вважаються методи визначення мікро- і макроелементів в органах і біосередовищах людини за допомогою атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою і мас-спектрометрії. Мікроелементи та макроелементи відіграють важливу, але не зовсім чітку роль у нормальному розвитку фолікулів волосся та функціонуванні імунних клітин. Ці дослідження в основному стосувалися вивчення циклозалежного накопичення опасистих клітин і макрофагів в перифолікулярній сполучній тканині. Відповідно порушення гомеостазу

біоелементів може представляти собою модифікований фактор ризику, оцінка якого потребує подальших поглиблених досліджень.

**Висновок.** Контент-аналіз опублікованих результатів наукових досліджень з питань вивчення мікро- та макроелементного складу волосся показав, що при гніздовій алопеції є зниження вмісту S, Zn, Se, Mn, Mn, Fe, та надлишок Pb, Cd, Ni, Cu, Al, Hg; дифузні форми алопеції характеризуються дефіцитом вмісту S, Fe, K, Ca, Zn, Cu, Se; при андрогенетичній алопеції у жінок зниження вмісту Mn, Zn, Se, Mg, Fe, у чоловіків - зниження рівнів вмісту Zn, Cu, Mn, Mg, Se; підвищення вмісту Cu, Cr. Для корекції алопеції різного генезу необхідно визначення у волоссі кількісного співвідношення макро- та мікроелементів і проведення систематизації отриманих в моніторингових дослідженнях результатів для встановлення їх референтних значень в умовах різних геохімічних локацій. **Ключові слова:** волосся, алопеція, елементний гомеостаз, мікроелементоз

### Abstract

HAIR ELEMENTAL STATUS AS A DIAGNOSTIC PARAMETER: ACHIEVEMENTS, CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

CHEMODUROVA N.Ye., TURKINA V.A.

The Danylo Halatsky National Medical University in Lviv

**Aim.** To analyze modern scientific approaches to using the achievements of bioelementology in the diagnosis and treatment of various forms of alopecia. Identifying unresolved issues in this area of research.

**Materials and Methods.** Literature search in MEDLINE, Embase, TOXNET databases, specialized journals and thesis papers depositories in Ukraine, Russia and Belarus. The references cited in the identified papers were used as well. The publications period used in the search was 2007-2020.

**Results and Discussion.** The content analysis of scientific literature sources, which highlight the results of studies of homeostasis of trace elements and major elements in the human body, proves the validity of using the data obtained for the diagnosis, treatment and prevention of alopecia. Introduction of modern analytical methods made it possible to expand both qualitative and quantitative characteristics of the content of elements in hair; and then to substantiate the use of the elemental composition of hair as a medical diagnostic criterion. In addition, the analysis of hair for the content of trace elements and major elements is considered

*a potentially safe, non-invasive diagnostic tool; the samples do not require special equipment for storage and have no shelf life restrictions. At the present stage, an active search for the relationship between the elemental status of hair and alopecia of various origins is being carried out. It was established that all forms of alopecia are characterized by a disturbance of the homeostasis of iron, zinc, copper, and selenium. In addition, the researchers emphasize the importance of excess hair lead and cadmium in alopecia areata, of silicon in diffuse alopecia and androgenetic alopecia, and reduced levels of manganese in all forms of alopecia. The scientific community discusses the implementation of modern analytical methods to determine the elemental composition of biological fluids. The most promising are the methods of determining elements in the organs and human biological fluids using inductively coupled plasma-atomic emission and mass spectrometry. Trace elements and major elements play an important, but not entirely clear role in hair follicles normal development and immune cells function. These studies were mainly concerned with exploring of the cyclic accumulation of mast cells and macrophages in the perifollicular connective tissue. Accordingly, the dyscrasia can represent a modified risk factor, the assessment of which requires further in-depth studies.*

**Conclusions.** *The content analysis of the published results of the studies of trace and major elements composition of hair showed that with alopecia areata there is a decrease in the content of S, Zn, Se, Mn, Mn, and Fe, and an excess of Pb, Cd, Ni, Cu, Al, Hg; diffuse forms of alopecia are characterized by a deficiency in the content of S, Fe, K, Ca, Zn, Cu, and Se; with androgenetic alopecia in women, there is a decrease in the content of Mn, Zn, Se, Mg, Fe, in men - a decrease in the levels of Zn, Cu, Mn, Mg, and Se; and an increase in the content of Cu and Cr. In order to correct alopecia of various origins, it is necessary to determine the quantitative ratio of trace elements and major elements in the hair and to systematize the results obtained in monitoring studies to establish their reference values in conditions of various geochemical locations.*

**Keywords:** *hair, alopecia, elemental homeostasis, microelementosis*

## Вступ

Вивченням елементного складу різних біологічних середовищ організму та його зв'язок з чинниками довкілля та захворюваністю людини займалися багато фахівців [3, 23, 31, 32, 47]. На сучасному етапі розвитку науки ця галузь наукових досліджень отримала визначення "Медична елементологія" і тісно пов'язана як з практичною, так з профілактичною медициною. Зокрема, проводиться активний пошук взаємозв'язку елементного статусу во-

лося та алопецій різного генезу. Впровадження сучасних аналітичних методів дозволило розширити як якісні, так і кількісні характеристики вмісту елементів у волоссі, а відтак обґрунтувати використання елементного складу волосся як медичного діагностичного критерію. Саме дослідження впливів низьких концентрацій мікроелементів представляють особливий інтерес для медико-біологічних і еколого-епідеміологічних досліджень. Не зважаючи на численні дані по елементному аналізу волосся, до сих пір не існує науково обґрунтованого підходу до їх використання в подібних дослідженнях.

Мета дослідження - проаналізувати сучасні наукові підходи до використання досягнень біоелементології у діагностиці та лікуванні різних форм алопецій. З'ясувати невирішені питання даного напрямку досліджень.

## Матеріал і методи

Інформаційно-аналітичний пошук проведений у базах MEDLINE, Embase, TOXNET, спеціалізованих журналах та депозитаріях дисертаційних робіт України, Росії та Білорусі. Також використовувались посилання, цитовані в ідентифікованих статтях. Часовий інтервал пошуку 2007-2020 роки.

## Результати й обговорення

Контент-аналіз наукових джерел показав, що дослідження мікро- та макроелементного гомеостазу людини є важливим діагностичним тестом, що дозволяє правильно встановити причину розвитку патологічного процесу та раціонально призначити лікування і розробити профілактичні заходи. У сучасній біоелементології визнано факт, що внаслідок накладення природних і техногенних факторів, а саме зміни харчового раціону, який викликаний глобалізацією сучасного світу, професійні шкідливості, активний техногенний прогрес, регіональні геоекологічні особливості, а також соціально-економічні умови життя формуються складні геохімічні асоціації елементів в організмі людини, а відтак змінюються його функціональні особливості, від-

бувається виснаження адаптаційних резервів, виникають патологічні стани. Це пояснюється тим фактом, що мікроелементи входять до складу багатьох структурних елементів, зокрема ферментів і білків та відіграють провідну роль у всіх метаболічних та фізіологічних функціях [3, 38].

Значний акцент у медичній елементології робиться на вивченні взаємодії різних елементів у організмі, яка характеризується як "синерго-антагонізм". Деякі мікроелементи зменшують негативний вплив на організм людини інших металів, а деякі навпаки можуть посилювати його. Зокрема, залізо знижує поглинання цинку, оскільки дані елементи мають подібну електронну конфігурацію і конкурують за спільні сайти абсорбції. Аналогічні закономірності відмічені для калію і магнію, кальцію і заліза. Водночас оптимальну кількість молібдену збільшує поглинання фосфору, достатня кількість кальцію і цинку покращують засвоєння фосфора і калію [28, 17, 18, 51, 30]. Перевага дослідження кількісного співвідношення елементів над визначенням їх вмісту у біологічних середовищах організму обґрунтовується положенням про наявність двох пулів елементів - оборотного і резервного. У оборотному пулі мікроелемент безпосередньо залучений в одну або більше функцій організму, резервний пул служить для поповнення оборотного пулу в разі потреби. Щоб отримати інформацію щодо активності метаболічних процесів та про стан обмінних процесів необхідно оцінити кількісні співвідношення між елементами і виявити кореляції між їх вмістом [35].

Показником елементного статусу людини може бути вміст мікроелементів в різних біосубстратах. Кожен біосубстрат характеризує різні сторони гомеостазу та навантаження організму металами. Зокрема, зразки волосся, зубів, плаценти задовільно відображають результати хронічного навантаження людини аліментарного, виробничого, екологічного генезу, а зразки крові, слини і сечі - переважно баланс елементів в момент відбору проб [13, 40, 46].

У численних еколого-гігієнічних і токсикологічних дослідженнях [45, 8, 10, 48, 37, 52, 36, 21] була показана правомірність використання результатів елементного аналізу волосся в якості інтегрального показника обміну мікро- і макроелементів на індивідуальному і популяційних рівнях. Зазначається, що за рівнем накопичення елементів системи організму людини розташовані у певному порядку за рахунок наявності захисних бар'єрів від їх надлишкового надходження, а саме: дихальна, ендокринна, травна, покривна і опорно-рухова крово- і лімфо обігу, сечостатева, центральна нервова система [38]. Відповідно положення покривної системи у середині даного ланцюгу дозволяє вважати волосся оптимальним індикатором техногенного впливу на організм людини. Хімічний склад волосся є постійним завдяки кератиновій зовнішній оболонці, яка захищає від втрати внутрішніх компонентів та перешкоджає проникненню зовнішніх шкідливих забруднень [34].

Окрім того, волосся вважається кінцевим продуктом метаболізму, що забезпечує більш постійний облік мікро- та макроелементів, засвоєних із навколишнього середовища та пов'язаних з цим порушень у стані організму. Під час фази росту анагену матричні клітини проявляють інтенсивну метаболічну активність і надалі при відростанні проходить процес ороговіння волосся, а мікро- та макроелементи, накопичені при його утворенні, ущільнюються в його білковій структурі. Концентрація більшості елементів у волоссі часто на два-три порядки більша, ніж у крові або сечі [11, 22].

Елементний аналіз волосся вважається потенційно безпечним, неінвазійним діагностичним інструментом, зразки не вимагають для зберігання спеціального обладнання і не мають обмеження по терміну зберігання [4].

Питання взаємозв'язку елементного статусу волосся та захворювань волосистої частини голови, зокрема різних форм алопеції є досить актуальним і ефективно досліджується останні десять років. При порівнянні елементного статусу 45 пацієнтів із алопеці-

ями різного генезу та групи здорових волонтерів виявлені тенденції та достовірні відхилення в макро/мікроелементному гомеостазі організму [1]. Вважається, що головну роль при випадінні волосся відіграють такі мікроелементи, як: залізо, цинк, мідь, селен. Зокрема Bhat YJ із співавторами [5] показали, що рівні концентрації селену у волоссі добре корегують із інтенсивністю втрати волосся, втратою пігментації, а дефіцит цинку є характерною ознакою хронічної алопеції. Ряд авторів вказують на підвищений вміст хрому та міді у волоссі при алопеції [26].

Одна із форм алопеції - алопеція Areata (ГА, гніздова, вогнищева) характеризується як аутоімунний стан, при якому волосся втрачається з деяких ділянок тіла. Хоча її етіопатогенез до кінця не вивчений, є твердження, що саме дисбаланс мікроелементів може спровокувати виникнення ГА, спотворюючи імунні функції. За даними низки авторів у хворих з даною формою алопеції відмічається знижена концентрація марганцю у волоссі та есенціальних макро- і мікроелементів (S, Se, Zn). Одночасно вказується на виявлений підвищений вміст потенційно токсичних і токсичних хімічних елементів (Pb, Cd, Al, Hg) [6, 9]. При дослідженні рівнів заліза, цинку та міді у волоссі пацієнтів з ГА та групами контролю не виявлено статистично значущої різниці [7]. Дані результати можуть бути обумовлені вибраним інструментальним методом дослідження - полум'яної спектроскопії. За даними інших авторів [41] при даній формі алопеції спостерігається мікроелементоз, який виявляється зменшенням у волоссі вмісту заліза, цинку й марганцю, що відповідно визначається в 3%, 43% і 71% від загального числа хворих. Причому існують гендерні і вікові особливості, а також прямі кореляційні зв'язки вмісту марганцю та цинку з міддю (у здорових людей міді і заліза з марганцем), залежність інтегрального мікроелементозного стану волосся й складу окремих мікроелементів від клінічних ознак хвороби і тяжкості перебігу патологічного процесу. У більшості публікацій провідним етіопатоген-

нетичним чинником вказується саме дефіцит заліза, навіть за відсутності анемії [11].

Оцінка рівня 28 мікроелементів у волоссі пацієнтів з гніздовою алопецією показала значне зменшення таких елементів, як цинк, селен, сірка та більш висока концентрація свинцю, міді та кадмію. У двох випадках з Грузії був зафіксований підвищений рівень ртуті [15].

Припускають, що баланс мікроелементів порушується через зміну гомеостазу в умовах аутоімунного запалення. Біохімічний зміст даних порушень може полягати у впливі протизапальних цитокінів на білковий синтез гепатоцитів і запуск процесів переміщення есенціальних металів з крові в тканини, де вони можуть витратитися на адаптаційні реакції, що виникають в організмі у відповідь на аутоімунне запалення або, надходять з кров'ю у волосся і вбудовуються у їх структуру [25]. Таким чином, питання про участь мікро та макроелементів в патогенезі ГА і механізмів змін їх вмісту в організмі пацієнтів залишається відкритим і потребує подальшого розгляду.

У вивченні дифузних форм алопеції актуальним напрямком є аналіз окрім нейроімунної ендокринної регуляції, ролі мікроелементів у розвитку захворювання. Синергетичні та антагоністичні взаємодії між мікроелементами, кореляція системних порушень та росту волосся є базовими при розробці стратегії корегування цих порушень і важливим компонентом при лікуванні алопеції [14, 50]. При аналізі мікроелементного статусу волосся було встановлено, що у жінок з дифузною алопецією є дефіцит таких мікроелементів, як сірка, залізо, калій, кобальт, хром, селен і марганець, дещо рідше - йоду, цинку, натрію. У чоловіків з дифузною алопецією виявлено дефіцит кальцію, сірки і цинку [42, 43]. Перевищення фонових показників у жінок з дифузною алопецією реєструвалися для кремнію, міді, магнію, кальцію. Вміст токсичних мікроелементів, таких як олово і ртуть, зареєстровано у 27% і 7% жінок, відповідно. Водночас статистична обробка матеріалу пока-



зала, що достовірно значущими є відхилення у вмісті тільки трьох мікроелементів - кобальту, заліза, кремнію. Встановлено кореляцію між рівнем кобальту і давністю захворювання. Зниження вмісту кобальту в волоссі достовірно в 3,2 рази частіше спостерігається при тривалості захворювання більше 2 років [19].

У роботі Ткачова В.П. [49] висвітлено питання елементного статусу волосся хворих з андрогенетичною алопецією (АГА). Треба зауважити, що для даної форми алопеції, як і для гніздової алопеції характерні дефіцит марганцю і селену, а також виявлено надлишок міді та кремнію. У жінок з андрогенетичною алопецією спостерігається узгодженість даних щодо гормональних порушень та змін елементного складу волосся. Так, на тлі підвищеного рівня андростендіону і дигідротестостерону в сироватці крові виявляється статистично достовірне підвищення вмісту в волоссі міді і статистично достовірне зниження вмісту марганцю, цинку, селену. Виявлено достовірні позитивні кореляційні взаємозв'язки між вмістом тестостерону і магнію, вільного тестостерону і міді, тироксину і фосфору і негативна достовірна кореляція між вмістом цинку і дегідроепіандростерон сульфатом. Ймовірно, як і у випадку гніздової форми алопеції порушення елементного балансу волосся відображає глибинні біохімічні зміни в організмі жінок і даний аспект потребує більш ретельного вивчення. Вважається, що порушення метаболізму саме міді відіграє основну роль у виникненні та розвитку даної форми алопеції [44].

Дослідження чоловічої когорти хворих на андрогенетичну алопецію (вибірка 116 осіб) спостерігалось значне зниження рівню цинку та міді. Припускається, що це може відігравати певну роль в етіології чоловічої структури андрогенетичної алопеції [29]. Необхідно зазначити, що нещодавно в якості можливих генетичних факторів схильності до АГА визначено поліморфізм гену андрогенного рецептора на X-хромосомі і пов'язані з хворобою гени на автосомних хромосомах 3q26 або 20p11 [20]. Аналіз результатів, отри-

маних при мікроелементному та гормональному тестуванні 50 чоловіків з I-IV стадіями андрогенетичної алопеції та 25 здорових волонтерів виявив, що при низькому рівні генетичного ризику є велика кількість вагомих негенетичних чинників, зокрема підвищений рівень дигідротестостерону, 17-ОН-прогестерону, інсуліну та дефіцит мікроелементів Mg, Cu, Zn, Se і вітамінів D, E, фолієвої кислоти. При високому рівні генетичного ризику з негенетичних чинників виявлені тільки метаболічні та мікронутрієнтні порушення. Побудована великопараметрична модель у підгрупах низького та високого генетичного ризику забезпечує вагоме підґрунтя для розробки схем персоналізованої терапії даного захворювання [16, 12]. Дефіцит заліза та цинку при АГА виявлено і в інших дослідженнях [39].

Разом з тим існують методичні та аналітичні складнощі, для однозначної інтерпретації результатів аналізу елементного складу волосся як індикатора екологічного впливу на організм або медичного діагностичного критерію. Встановлено, що вміст елементів у волоссі залежить від віку людини, його конституції, статі, харчування, географічних і геохімічних особливостей місця проживання, наявності професійного впливу, особливостей стану здоров'я людини, застосовуваних засобів по догляду за волоссям тощо. Крім того, слід враховувати нерівномірний розподіл елементів по довжині волосся та їх різне походження (ендогенне і екзогенне) [24, 31]. Це потребує у подальшому вивчення закономірностей екзогенного елементного навантаження у конкретному регіоні проживання людей і, як результат даного напрямку досліджень, проведення картографії.

Гостро стоїть питання впровадження сучасних аналітичних методів визначення елементного складу біосередовищ. В останні роки набули широкого поширення і вважаються досить ефективними методи визначення елементів в органах і біосередовищах людини за допомогою атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою (АЕС-ІСП) і мас-спектрометрії (ІСП-МС).

Вони дозволяють в одній пробі одночасно визначити 20 і більше макро- і мікроелементів, що дуже важливо для оцінки взаємодії і взаємовпливу одних елементів з іншими в організмі людини. Крім вищезазначених аналітичних методів, використовуються атомно-абсорбційний, нейтронно-активаційний, лазерний спектрографічний і рентгенофлуоресцентний метод і ін. Проте, рентгенофлуоресцентний метод мало продуктивний, не дозволяє визначати необхідну гаму біотичних і токсичних елементів, відрізняється недостатньою чутливістю і точністю, що дуже важливо при використанні в медицині. Нейтронно-активаційний аналіз вимагає наявності складного обладнання, дороговартісних реактивів, не забезпечує термінів отримання результатів, необхідних для медичних цілей (час до отримання результатів дослідження по окремих елементах може досягати 6 місяців). Іонна хроматографія дозволяє визначати в основному лужні та лужноземельні метали у водних розчинах. Атомно-емісійна спектрометрія (плазмова фотометрія) використовується в основному в клінічних лабораторіях для рутинного визначення деяких елементів (K, Na, Li) і обмежено придатна тільки для деяких елементів. Метод атомно-абсорбційної спектрометрії (з полум'яною і електротермічною атомізацією (ААС ЕТА)) добре підходить для вирішення ряду конкретних завдань, метод одноелементний, ряд елементів не визначається. Недостатня продуктивність для масового моніторингу і скринінгу - проблеми, які обмежують використання цього методу [2, 33, 27].

### Висновок

Контент-аналіз опублікованих результатів наукових досліджень з питань вивчення мікро- та макроелементного складу волосся показав, що при гніздовій алопеції є зниження вмісту S, Zn, Se, Mn, Fe, та надлишок Pb, Cd, Ni, Cu, Al, Hg; дифузні форми алопеції характеризуються дефіцитом вмісту S, Fe, K, Ca, Zn, Cu, Se; при андрогенетичній алопеції у жінок зниження вмісту Mn, Zn, Se, Mg, Fe,

у чоловіків - зниження рівнів вмісту Zn, Cu, Mn, Mg, Se; підвищення вмісту Cu, Cr. Для корекції алопецій різного генезу необхідно визначення у волоссі кількісного співвідношення макро- та мікроелементів і проведення систематизації отриманих в моніторингових дослідженнях результатів для встановлення їх референтних значень в умовах різних геохімічних локацій.

### Література

1. Altaeva A.A., Rustembekova S.A. The study of the content of macro-and micronutrients in the hair with alopecia. *Trichology* 2017; 1: 46-53. Russian (Алтаева А.А., Рустембекова С.А. Исследование содержания макро- и микроэлементов в волосах при алопециях. *Трихология* 2017; 1: 46-53).
2. Astolfi M, Protano C, Marconi E, Massimi L, Brunori M, Piamonti D, Migliara G, Vitalib M and Caneparia S. A new rapid treatment of human hair for elemental determination by inductively coupled mass spectrometry. *Anal. Methods* 2020, 12, 1906-1918.
3. Baranovskaya N.V., Rikhvanov L.P., Ignatova T.N., Narkovich D.V., Denisova O.A. The human geochemistry essays. Tomsk: TPU Publishing House 2015; 378. Russian (Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Игнатова Т.Н., Наркович Д.В., Денисова О.А. *Очерки геохимии человека*. Томск: Изд-во Томского политехнического университета 2015; 378).
4. Belisheva N.: Comparative Analysis of Morbidity and Elemental Composition of Hair Among Children Living on Different Territories of the Kola North. In: *Processes and Phenomena on the Boundary Between Biogenic and Abiogenic Nature. Lecture Notes in Earth System Sciences*. Eds: Frank-Kamenetskaya O, Vlasov D, Panova E, Lessovaia S. Springer, Cham 2020, 803-827.
5. Bhat Y, Manzoor S, Khan A, Qayoom S. Trace element levels in alopecia areata. *Indian. J Dermatol Venereol Leprol* 2009, 75, 29-31.
6. Chernovol A.S., Palchik C.C. Features of changes of chemical elements in patients with alopecia areata. *Torsuevskie chteniya: Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot* 2016; 11: 72-76. Russian (Черновол А.С., Пальчик К.К. Особенности изменения содержания химических элементов у больных гнездовой алопецией. *Торсueвские чтения: Сборник научно-практических работ* 2016; 11: 72-76).
7. Dastgheib L, Mostafavi-Pour Z, Abdorazagh A, Khoshdel Z, Sadati M, Ahrari I, Ghavipisheh M. Comparison of Zn, Cu, and Fe content in hair and serum in alopecia areata patients with normal group. *Dermatology research and practice* 2014, 173-177.
8. Dlugaszek M, Kaszczuk M, Mularczyk-Oliwa M. Application of atomic absorption spectrometry in the

- elements and heavy metals determination in biological media-human hair. *Prace Instytutu Elektrotechniki* 2012, 255, 345-355.
9. El-Ashmawy A, Khedr A. Some Trace Elements' Level in Alopecia Areata. *Egyptian Dermatology Online Journal* 2013, 9(1), 6.
  10. Goulle J.-P, Sausseureau E, Mahieu L, Guerbet M. Current role of ICPeMS in clinical toxicology and forensic toxicology: a metallic pro?le, *Bioanalysis* 2014, 6(17), 2245-2259.
  11. Havey SM. Efficacy of hair mineral analysis for assessing zinc status (Doctoral dissertation, Rutgers University-Camden Graduate School 2009, 61.
  12. He A, Wang W, Prakash T, Tinkov A, Skalny A, Wen Y, Hao J, Guo X, Zhang F. Integrating genome-wide association study summaries and element-gene interaction datasets identified multiple associations between elements and complex diseases. *Genet Epidemiol* 2018, 42, 168-173.
  13. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2015, 104.
  14. Katkhanova O.A. Synergism and antagonism of components of essential micronutrients in the treatment of diffuse hair thinning. *Klinicheskaya Dermatologia I Venerologia* 2019; 18(2): 225-234. Russian (Катханова О.А. Синергизм и антагонизм компонентов эссенциальных микронутриентов в лечении диффузного поредения волос. *Клиническая дерматология и венерология* 2019; 18(2): 225-234).
  15. Kiladze N, Katsitadze A, Abrahamovych L. Imbalance of Some Trace Elements and Their Correction in Alopecia Areata. *Lviv Clinical Bulletin* 2015, 19-21.
  16. Kondrakhina I.N., Verbenko D.A., Zatevalov A.M., Kubanov A.A., Deryabin D.G. The Value of Genetic and Non-Genetic Factors in the Emergence and in the Development of Androgenetic Alopecia in Men: Multifactor Analysis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2019; 74(3): 167-175. Russian (Кондрахина И.Н., Вербенко Д.А., Затевалов А.М., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Значение генетических и негенетических факторов в возникновении и развитии андрогенной алопеции у мужчин: многопараметрический анализ. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2019; 74(3): 167-175).
  17. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of biochemistry and biophysics* 2016, 611, 58-65.
  18. Maret W, Moulis JM. The bioinorganic chemistry of cadmium in the context of its toxicity. In *Cadmium: From toxicity to essentiality*. Springer Netherlands 2013, 1-29.
  19. Mesinkovska N, Bergfeld W. Hair: what is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatologic clinics* 2013, 31(1), 119-127.
  20. Messenger A. Androgenetic alopecia in men. In: *Hair growth and disorders*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2008, 159-170.
  21. Michalak I, Chojnacka K, Saeid A. Relation between mineral composition of human hair and common illnesses. *Chin. Sci. Bull* 2012, 57, 3460-3465.
  22. Mikulewicz M, Chojnacka K, Gedrange T, Gorecki H. Reference values of elements in human hair: a systematic review, *Environ. Toxicol. Pharmacol* 2013, 36, 1077-1086.
  23. Momcilovi? B, Prejac J, Skalny A, Mimica N. In search of decoding the syntax of the bioelements in human hair-A critical overview. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2018, 50, 543-553.
  24. Momcilovic B, Prejac J, Visnjevic V, Skalnaya M, Drmic S, Mimica N, Brundic S, Skalny A. Gender dependent differences in hair calcium, potassium, magnesium, sodium, phosphorus, and zinc. Fifth International congress of the European societies for Trace elements and minerals, France, May 22-24, 2013, Avignon (France): FESTEM 2013, 75.
  25. Naginiene R, Kregzdyte R, Abdrakhmanovas A, Ryselis S. Assay of trace elements, thyroid gland and blood indices in children with alopecia. *Trace elements and electrolytes*. Deisenhofen-Munich: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle 2004, 21, 207-210.
  26. Nikolaeva T.V. Trace element status of the patients with alopecia areata. *Russian journal of skin and venereal diseases* 2016; 19(3): 148-151. Russian (Николаева Т.В. Микроэлементный статус пациентов с очаговыми формами гнездовой алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2016; 19(3): 148-151).
  27. Nouioui M, Milliand M, Bessueille-Barbier F, Hedhili A, Ayouni-Derouiche L. Determination of traces of As, Cd, Cr, Hg, Mn, Ni, Sb, Se, Sn and Pb in human hair by triple quadrupole ICP-MS. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 2018, 98(10), 954-976.
  28. Olivares M, Pizarro F, Ruz M. Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans. *Biol Trace Elem Res* 2007, 117(1-3), 7-14.
  29. Ozturk P, Kurutas E, Ataseven A, Dokur N, Gumusalan Y, Gorur A, Inaloz S: BMI and levels of zinc, copper in hair, serum and urine of Turkish male patients with androgenetic alopecia. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2014, 28(3), 266-270.
  30. Panov V, Katsnelson B, Varaksin A, Privalova L, Kireyeva E, Sutunkova M, Valamina I, Beresneva O. Further development of mathematical description for combined (a case study of lead-fluoride combination). *Toxicol* 2015, 2, 297-307.
  31. Petukhov V, Dmitriev E, Baumane L, Skalny A, Lobanova N, Grabeklis A. Some aspects of regulatory criteria for metal-ligand homeostasis in epidermal cells. *Journal of Antioxidant Activity* 2018, 1(3), 22.
  32. Petukhov V. I., Dmitriev E. V., Baumane L. K., Skalny,

- A. V., Lobanova Y. N. Electrogenic metals in epidermis: relationship with cell bioenergetics. *Insights in Biomed* 2016, 1(2), 9-14.
33. Petukhov V.I., Shhukov A.N. On the justification for extrapolating data from elemental analysis of human hair to the entire body. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2015; 6(181): 165-171. Russian (Петухов В.И., Шуков А.Н. Об оправданности экстраполяции данных элементного анализа волос человека на весь организм. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2015; 6(181): 165-171).
34. Popescu C, H?cker H. Hair - the most sophisticated biological composite material, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 1282-1291.
35. Pozebon D, Scheffler G, Dressler V. Elemental hair analysis: A review of procedures and applications. *Analytica Chimica Acta* 2017, 992.
36. Prejac J, Visnjevic V, Skalny A, Grabeklis A, Mimica N, Momcilovic B. Hair for a long-term biological indicator tissue for assessing the strontium nutritional status of men and women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2017, 42, 11-17.
37. Riabkova M.V., Tereshchenko V.N., Danyleiko Y.V., Biankyna E.V. Trace elements in clinical trichology. *Ezhekvartal'ny`j nauchno-prakticheskij zhurnal* 2015; 38: 38-41. Russian (Рябкова М.В., Терещенко В.Н., Данилейко Ю.В., Бянкина Е.В. Микроэлементы в клинической трихологии. *Ежеквартальный научно-практический журнал* 2015; 38: 38-41).
38. Rikhanov L.P., Baranovskaya N.V., Ignatova T.N., Sudyko A.F., Sandimirova G.P., Pakhomova N.N. Trace elements in human organs and tissues and their significance for environmental monitoring. *Geochemistry International* 2011; 49(7): 779-784. Russian (Рихванов Л.П., Барановская Н.В., Игнатова Т.Н., Судыко А.Ф., Сандимирова Г.П., Пахомова Н.Н. Химический элементный состав органов и тканей человека и его экологическое значение. *Геохимия* 2011; 49(7): 779-784).
39. Ruiz-Tagle S, Figueira M, Vial V, Espinoza-Benavides L, Miteva M. Micronutrients in hair loss. *Our Dermatology Online* 2018, 9(3), 320-328.
40. Shafran L.M., Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V. Problem of ensuring the organism with essential metals in modern dietology and nutraceuticals. *Actual problems of transport medicine* 2017; 4(50): 7-31. Ukrainian (Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Проблема обеспечения организма эссенциальными металлами в современной диетологии и нутрицевтике. *Актуальные проблемы транспортной медицины* 2017; 4(50): 7-31).
41. Shagov E.A. Trace element composition of hair in patients with alopecia areata. *Universytetska klinika* 2013; 9(2): 181-183. Russian (Шагов Е.А. Микроэлементный состав волос у больных очаговой алопецией. *Университетская клиника* 2013; 9(2): 181-183).
42. Skadorva V.V. Rationale nutritional prevention of the adult population in diffuse alopecia. *Medical journal* 2017; 2: 98-101. Russian (Скадорва В.В. Обоснование алиментарной профилактики у взрослых при диффузной алопеции. *Медицинский журнал* 2017; 2: 98-101).
43. Skadorva V.V., Sychik S.I. Features of the microelement composition of hair in person with diffuse alopecia. *Zdorov'e i okruzhayushhaya sreda* 2015; 2(25): 229-231. Russian (Скадорва В.В., Сычик С.И. Особенности микроэлементного состава волос у лиц с диффузной алопецией. *Здоровье и окружающая среда* 2015; 2(25): 229-231).
44. Skal'naya M, Tkachev V. Trace elements content and hormonal profiles in women with androgenetic alopecia. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2011, 25, 50-53.
45. Skal'naya MG, Skalny AV: Essential trace elements in human health: a physician's view. Publishing House of Tomsk State University, Tomsk. 2018, 224.
46. Skalny A. Bioelementology as an interdisciplinary integrative approach in life sciences: Terminology, classification, perspectives. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2011, 25, 3-10.
47. Skalny AV, Skal'naya MG, Grabeklis AR, Zhegalova IV, Serebryansky EP, Demidov VA, Tinkov AA. Interactive effects of age and gender on levels of toxic and potentially toxic metals in children hair in different urban environments. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 2018, 98(6), 520-535.
48. Skalny A.V. Evaluation and correction of elemental status of the population as a perspective direction of national healthcare and environmental monitoring. *Trace elements in medicine* 2018; 19(1): 5-13. Russian (Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения - перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. *Микроэлементы в медицине* 2018; 19(1): 5-13).
49. Tkachev V.P. Clinical and pathophysiological characteristics of metabolic disorders in androgenetic alopecia in women of childbearing age: Avtoreferat Ph degree speciality 14.00.16 Pathological physiology, St. Petersburg 2008, 22. Russian (Ткачев В.П. Клинико-патофизиологическая характеристика метаболических нарушений при андрогенетической алопеции у женщин фертильного возраста: автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук спец. 14.00.16 - Патологическая физиология. Санкт-Петербург 2008; 22).
50. Werner B, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part II. *An. Bras. Dermatol* 2012, 87(6), 884-890.
51. Yuan G, Dai S, Yin Z, Lu H, Jia R, Xu J, Song X, Li



L, Shu Y, Zhao X. Toxicological assessment of combined lead and cadmium: Acute and sub-chronic toxicity study in rats. *Food and chemical toxicology* 2014, 65, 260-268.

52. Zaitseva I, Skalny A, Tinkov A. The Influence of Physical Activity on Hair Toxic and Essential Trace Element Content in Male and Female Students. *Biol Trace Elem Res* 2015, 163, 58-66.