

Для цитирования: Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Тишина Е.И., Дьячкова В.И., Петроченко Д.В., Быканова А.М., Силина Л.В., Станоевич У.С. Алопеция в онкологии: практическое значение фундаментальных исследований. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 128–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-128-140

For citation: Stanoevich I.V., Khvostovoy V.V., Tishina E.I., Dyachkova V.I., Petrochenko D.V., Bykanova A.M., Silina L.V., Stanoevich U.S. Alopecia in oncology: the practical significance of fundamental research. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 128–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-128-140

АЛОПЕЦИЯ В ОНКОЛОГИИ: ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

И.В. Станоевич^{1,3}, В.В. Хвостовой^{1,2}, Е.И. Тишина¹, В.И. Дьячкова¹,
Д.В. Петроченко^{1,2}, А.М. Быканова^{1,2}, Л.В. Силина¹, У.С. Станоевич^{1,2}

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Курск, Россия¹

Россия, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. E-mail: vvkhvostovoi@ya.ru¹

ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова»
комитета здравоохранения Курской области, г. Курск, Россия²

Россия, 305524, г. Курск, ул. Елисеева, 1²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11³

Аннотация

Цель исследования – отразить современное представление о частоте, молекулярных механизмах, средствах преодоления алопеции у онкологических пациентов с учетом последних фундаментальных данных о физиологии волосяного фолликула и профиле токсичности противоопухолевых средств.

Материал и методы. Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed и др. Найдено более 200 работ, посвященных изучению алопеции, из которых 42 были включены в данный обзор. **Результаты.** Облысение является одним из наиболее частых токсических эффектов лекарственного лечения больных злокачественными новообразованиями. Частота и молекулярный механизм развития алопеции связаны с фармакологическими особенностями схемы лечения, исходным нутритивным и преморбидным фоном пациента, а также предрасполагающими генетическими полиморфизмами, участвующими в лекарственном превращении и выведении. Очаговое или диффузное облысение может явиться и первым признаком злокачественного роста в рамках паранеопластического синдрома, первичного или метастатического поражения кожи волосистой части головы или быть проявлением нутритивной недостаточности. Облысение негативно сказывается на психо-эмоциональном состоянии пациентов, усугубляя депрессивные расстройства, тревожность, снижая самооценку и приверженность лечению. Профилактика или быстрое преодоление алопеции могут существенно повысить качество жизни пациентов. Наибольшую доказательную базу по профилактической эффективности в настоящее время имеет охлаждение кожи головы с помощью электронных охлаждающих шапочек. **Заключение.** Необходимо продолжать фундаментальные и прикладные исследования по изучению средств профилактики и лечения алопеции у онкологических пациентов.

Ключевые слова: алопеция, токсические эффекты химиотерапии, волосяной фолликул, зачаток волоса, электронные охлаждающие шапочки, качество жизни, иммунотерапия, таргетная терапия.

ALOPECIA IN ONCOLOGY: THE PRACTICAL SIGNIFICANCE OF FUNDAMENTAL RESEARCH

I.V. Stanoevich^{1,3}, V.V. Khvostovoy^{1,2}, E.I. Tishina¹, V.I. Dyachkova¹,
D.V. Petrochenko^{1,2}, A.M. Bykanova^{1,2}, L.V. Silina¹, U.S. Stanoevich^{1,2}

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia¹

3, Karl Marx St., 305004, Kursk, Russia. E-mail: vvkhvostovoi@ya.ru¹

G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center, Kursk, Russia²

1, Eliseeva St., 305524, Kursk, Russia²

Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia³

113, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia³

Abstract

Purpose. To reflect the current understanding of the frequency, molecular mechanisms, and means of overcoming alopecia in cancer patients, taking into account the fundamental data of recent years on the physiology of the hair follicle and the pharmacological profile of the toxicity of anticancer drugs. **Material and Methods.** A literature search using Medline, Pubmed, etc. databases was carried out. More than 200 publications devoted to the study of alopecia were found, of which 42 were included in this review. **Results.** Chemotherapy-induced hair loss is a common adverse effect in cancer patients undergoing treatment. The frequency and molecular mechanism of the development of alopecia are related to the pharmacological features of the drug-based treatments, initial nutritional premorbid status, and predisposing polymorphisms of genes involved in drug conversion and excretion. Focal or diffuse alopecia may be the first sign of malignant growth within the paraneoplastic syndrome, primary or metastatic malignancies of the scalp, or be a manifestation of nutritional insufficiency. Baldness negatively affects the psycho-emotional state of patients, exacerbating depressive disorders, anxiety, reducing self-esteem and adherence to treatment. Thus, prevention or rapid overcoming of alopecia can significantly improve the quality of life of cancer patients. The use of scalp cooling or 'cold caps' is proven to be an effective way of combating chemotherapy-induced hair loss. **Conclusion.** Further studies are needed to prevent and treat alopecia in cancer patients.

Key words: alopecia, toxic effects of chemotherapy, hair follicle, hair rudiment, electronic cooling caps, quality of life, immunotherapy, targeted therapy.

Поиск методов профилактики и преодоления облысения (алопеции) начинает приобретать значительную актуальность при оказании комплексной мультидисциплинарной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО) благодаря осознанию негативной роли изменения привычной внешности в самооценке больных, поддержании образа собственного «Я», развитии депрессивных расстройств и снижении качества жизни во время проводимого лечения и после него. В сознании большинства этносов густые волосы кожи головы, в том числе ресницы и брови, являются важным элементом образа здорового и привлекательного человека [1]. Помимо, собственно, алопеции, лекарственное и лучевое лечение может приводить к изменению цвета и структуры волос, гирсутизму и гипертрихозу, трихомегалии ресниц, а также дизэстезии и сухости кожи [2]. Частота и особенности указанных нарушений, механизмы их развития зависят от фармакологических особенностей действующего вещества (табл. 1, 2) [1, 3]. В целом, основные механизмы алопеции, ассоциированной с противоопухолевой терапией, можно разделить на три группы:

– деструкция волосяных фолликулов (ВФ) при химио- и лучевой терапии;

– уменьшение размеров ВФ при эндокринной и таргетной терапии;

– блокада жизненного цикла волоса при иммунотерапии [2].

Ряд исследований указывает на гендерные и возрастные различия в восприятии дерматологической токсичности химиотерапии. Особую роль играет необратимая потеря волос (отсутствие возобновления их роста спустя 6 мес по завершении лечения), приводящая к выраженному снижению качества жизни у молодых мужчин и женщин всех возрастных групп [4–6]. Действующие российские клинические рекомендации и ряд зарубежных обзоров литературы указывают на скудность эффективных средств профилактики и лечения облысения как дерматологической реакции на проводимую лекарственную и лучевую терапию с позиций доказательной медицины [7, 8]. По мнению отечественных экспертов, «в настоящее время не существует эффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения алопеции, вызванной химиотерапией», а «относительной профилактической мерой возможно рассматривать только охлаждение кожи головы» [7]. Принимая во внимание вышеизложенное, авторы рекомендуют заранее информировать пациентов о высокой

Таблица 1/Table 1

Частота токсического поражения волосяных фолликулов при применении противоопухолевых средств
The frequency of the development of hair follicle damage caused by anticancer drugs

Противоопухолевое средство/Antitumor agent	Частота/Frequency
Химиотерапия/Chemotherapy	
Циклофосфамид/Cyclophosphamide	25–100 % (дозозависимый эффект/ dose-dependent effect)
Даунорубин/Daunorubicin	100 %
Доцетаксел/Docetaxel	100 %
Доксорубин/Doxorubicin	80–100
Этопозид/Etoposide	~55 %
Идарубин/Idarubicin	~50 %
Иринотекан/Irinotecan	~58 %
Паклитаксел/Paclitaxel	~100 %
Топотекан/Topotecan	20 % (per os); 49 % (внутривенно/intravenous)
Радиотерапия/Radiotherapy	
Фотонная радиотерапия/Photonic radiotherapy	~100 %
Протонная радиотерапия/Proton radiotherapy	~75–100 %
Таргетная терапия/Targeted therapy	
Висмодегиб/Vismodegib	62 %
Сорафениб/Sorafenib	26 %
Сунитиниб/Sunitinib	6 %
Регорафениб/Regorafenib	4 %
Вемурафениб/Vemurafenib	24 %
Дабрафениб/Dabrafenib	19 %
Таргетные препараты, используемые в педиатрической практике (иматиниб, дазатиниб, эрлотиниб, вандетаниб, сорафениб, кабозантиниб, пазопаниб)/Targeted drugs used in pediatric practice (imatinib, dasatinib, nilotinib, vandetanib, sorafenib, cabozantinib, pazopanib)	3 %
Иммунотерапия/Immunotherapy	
CTLA-4	1–2 %
PD-1, PD-L1	2 %
Трансплантация стволовых клеток/Stem cell transplantation	
Реакция «трансплантат против хозяина» (Graft vs Host Reaction)	20 %
Неоадьювантная гормонотерапия/Neoadjuvant hormone therapy	
Лейпрорелин/Leuproreline	2 %
Октреотид/Octreotide	6,7 %
Ингибиторы ароматазы (анастразол, летрозол, экземестан)/Aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane)	
1. Нарушение пигментации волос/Violation of hair pigmentation	
Таргетные препараты (кабозантиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, иматиниб)/Targeted drugs (cabozantinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, imatinib)	~30 %
Иммунная терапия (PD-1, PD-L1)/Immune Therapy	27 %
2. Нарушение текстуры волос/Violation of hair texture	
Таргетные препараты (эрлотиниб, цетуксимаб, gefитиниб, лапатиниб, панитумумаб), BRAF-ингибиторы/Targeted drugs (erlotinib, cetuximab, gefitinib, lapatinib, panitumumab), BRAF inhibitors)	~30
Химиопрепараты (циклофосфамид, таксаны)/Chemotherapy drugs (cyclophosphamide, taxanes)	
	65 %
3. Гирсутизм и гипертрихоз/Hirsutism and hypertrichosis	
Таргетные препараты – ингибиторы EGFR/MEK (эрлотиниб, цетуксимаб, gefитиниб, афатиниб, лапатиниб, панитумумаб)/Targeted drugs – EGFR/MEK inhibitors (erlotinib, cetuximab, gefitinib, afatinib, lapatinib, panitumumab)	~50 %
Таргетные препараты в педиатрии (ингибиторы EGFR/MEK, ингибиторы тирозинкиназ)/Targeted drugs in pediatrics (EGFR/MEK inhibitors, tyrosine kinase inhibitors)	7 %
4. Трихомегалия ресниц/Trichomegalia of eyelashes	
Таргетные препараты – ингибиторы EGFR/MEK/Targeted drugs – EGFR/MEK inhibitors	8 %
Таргетные препараты – ингибиторы BRAF и тирозинкиназ/Targeted drugs – BRAF inhibitors and tyrosine kinases	Отдельные клинические наблюдения/Selected cases
Таргетные препараты в педиатрии (иматиниб, дазатиниб, эрлотиниб, вандетаниб, сорафениб, кабозантиниб, пазопаниб)/Targeted drugs in pediatrics (imatinib, dasatinib, erlotinib, vandetanib, sorafenib, cabozantinib, pazopanib)	17 %

Таблица 2/Table 2

Изменения волос, связанные с противоопухолевой терапией

Hair changes associated with antitumor therapy

Вариант лечения/Treatment Option	Доминирующие клинические проявления/Dominant clinical manifestations
Цитотоксическая химиотерапия/Cytotoxic chemotherapy	
Алкилирующие средства (бусульфид, циклофосфамид, этопозид)/Alkylating agents (busulfan, cyclophosphamide, etoposide) Средства, взаимодействующие с топоизомеразой (тенипозид, даунорубин, доксорубин, идарубин, иринотекан, топотекан)/Agents interacting with topoisomerase (teniposide, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, irinotecan, topotecan) Средства, взаимодействующие с микротрубочками (паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин)/Agents interacting with microtubules (paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinblastine)	1. Алопеция: нерубцовая, очаговая или диффузная, преобладающая в местах наибольшего трения. Восстановление через 2–6 мес после прекращения химиотерапии. Ресницы, брови, подмышечное и лобковое оволосение восстанавливается быстрее. В трихограмме волосы в фазе анагена с признаками дистрофии или катагена; черные точки, желтые точки, волосы в форме запятой, изменение цвета и толщины волос/Alopecia: non-scarring, focal or diffuse, prevailing in places of greatest friction. Recovery 2–6 months after discontinuation of chemotherapy. Eyelashes, eyebrows, axillary and pubic hair growth is restored faster. In the trichogram, hair in the anagen phase with signs of dystrophy or catagen; black dots, yellow dots, comma-shaped hair, change in hair color and thickness. 2. Изменение цвета и текстуры волос: от черного до серого, появление вьющихся, волнистых волос, истончение/Change in hair color and texture: from black to gray, the appearance of curly, wavy hair, thinning. 3. Гирсутизм/Hirsutism.
Радиотерапия/Radiotherapy	1. Алопеция: нерубцовая, диффузная или очаговая в фазу анагена, очаги по форме соответствуют зоне облучения. Может сочетаться с лучевым дерматитом. Дерматоскопия: желтые и черные точки, короткие пушковые волосы, сломанные волосы/Alopecia: non-scarring, diffuse or focal in the anagen phase, the foci in shape correspond to the irradiation zone. May be combined with radiation dermatitis. Dermatoscopy: yellow and black dots, short vellus hair, broken hair. 2. Изменение цвета и текстуры волос: гипопигментация, уменьшение диаметра стержня волоса/Hair color and texture change: hypopigmentation, reduction of the diameter of the hair shaft).
Таргетные препараты/Targeted drugs EGFR-ингибиторы (цетуксимаб, панитумумаб, гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, лапатиниб)/EGFR inhibitors (cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, afatinib, lapatinib) VEGFR/PDGFR-ингибиторы (сорафениб, регорафениб, иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, нилотиниб, понатиниб, пазопаниб)/VEGFR/PDGFR inhibitors (sorafenib, regorafenib, imatinib, dasatinib, sunitinib, nilotinib, ponatinib, pazopanib) BRAF-ингибиторы (вемурафениб, дабрафениб)/BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib)	1. Гирсутизм, гипертрихоз и трихомегалия: гирсутизм и периюкулярный гипертрихоз с появлением длинных, вьющихся ресниц, которые могут мешать зрению (преимущественно при применении ингибиторов EGFR)/Hirsutism, hypertrichosis and trichomegaly: hirsutism and periocular hypertrichosis with the appearance of long, curly eyelashes that can interfere with vision (mainly when using EGFR inhibitors). 2. Изменение цвета и текстуры волос: гипопигментация (при применении ингибиторов VEGFR/PDGFR) и гиперпигментация ингибиторов EGFR/Hair discoloration and texture: hypopigmentation (with VEGFR/PDGFR inhibitors and hyperpigmentation of EGFR inhibitors). 3. Алопеция: нерубцовая диффузная алопеция (при применении ингибиторов EGFR, VEGFR/PDGFR) и рубцовая (при применении EGFR ингибиторов) после тяжелой воспалительной реакции волосяных фолликулов (эрозивно-пустулезный дерматоз волосистой части головы и фолликулит/Alopecia: non-scarring diffuse alopecia (when using EGFR inhibitors, VEGFR / PDGFR) and cicatricial (when using EGFR inhibitors) after a severe inflammatory reaction of the hair follicles (erosive-pustular dermatosis of the scalp and folliculitis).
Иммунотерапия/Immunotherapy Ипилимумаб (CTLA-4)/Ipilimumab Рецепторы PD-1 и его лиганды (PD-L1) (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, атезолизумаб)/PD-1 receptors and its ligands (PD-L1) (pembrolizumab, nivolumab, avelumab, atezolizumab)	1. Алопеция: нерубцовая диффузная с истончением волос или очаговая. Возможно витилиго и лихеноидные реакции/Alopecia: non-scarring diffuse with thinning hair or focal. Vitiligo and lichenoid reactions are possible. 2. Изменение цвета волос: диффузная гипо- или гиперпигментация/Hair color change: diffuse hypo- or hyperpigmentation.
Пересадка стволовых клеток/Stem cell transplantation	1. Алопеция: нерубцовая, очаговая или диффузная с преобладанием анагеновых волос в трихограмме. Рубцовая алопеция, как результат реакции трансплантат против хозяина/Alopecia: non-scarring, focal or diffuse with a predominance of anagen hair in trichogram. Cicatricial alopecia, as a result of the graft-versus-host reaction. 2. Изменение цвета и текстуры волос: гипопигментация и увеличение диаметра стержня волоса/Hair color and texture change: hypopigmentation and increase in the diameter of the hair shaft.
Висмодегб/Vismodegib	1. Алопеция: нерубцовая, очаговая или диффузная с преобладанием анагеновых волос в трихограмме/Alopecia: non-scarring, focal or diffuse with a predominance of anagen hair in trichogram.
Эндокринная терапия (аналоги ГнРГ, тамоксифен, ралоксифен, анастрозол, экземестран, летрозол, октреотид)/Endocrine therapy (analogues of GnRH, tamoxifen, raloxifen, anastrozole, exemestran, letrozole, octreotide)	1. Алопеция: алопеция, сходная с адреногенетической/Alopecia: alopecia similar to adrenogenetic. 2. Изменение цвета и текстуры волос: истончение волос/Changing hair color and texture: thinning hair. 3. Гирсутизм/Hirsutism.

вероятности данного вида токсичности, его обратимости, средствах косметической коррекции (парик, головные уборы), а также привлечь психолога в контексте пререеабилитации до начала лекарственного или лучевого лечения. Отмечена положительная роль участия больных в пациентских сообществах [7, 8].

Алопеция, развивающаяся на фоне противоопухолевого лечения, рассматривается как неизбежность, по-видимому, в связи с тем, что разработка методов ее профилактики и лечения не является приоритетной задачей онкологии ввиду отсутствия непосредственной угрозы жизни больному. В соответствии с критериями токсичности Национального института рака США (2017) облысение подразделяется на 1 и 2-ю степень тяжести, что соответствует «потере волос до 50 % от нормального количества, незаметной на расстоянии, возможности скрыть с помощью прически, шиньона или парика» и «потере волос более 50 % от нормального количества, заметной для окружающих, необходимости шиньона или парика, связанной с психосоциальным дискомфортом» [9]. Таким образом, именно 2-я степень тяжести алопеции значительно влияет на качество жизни и требует разработки мер профилактики с учетом концепции пациент-ориентированной системы здравоохранения.

Особый интерес представляет потенциальная связь эффективности проводимого противоопухолевого лекарственного лечения, оцениваемой по увеличению общей и безрецидивной выживаемости больных, и алопеции как токсической реакции на терапию. Так, группа исследователей, осознавая патогенетическую общность противоопухолевого и токсического эффектов препаратов, ретроспективно проследила корреляцию между сроком развития облысения и выживаемостью больных раком яичников III–IV стадий, которые получили 6 и более циклов химиотерапии I линии, включающей препарат из группы платины и таксанов. Время клинической манифестации алопеции до 3-го курса лечения явилось независимым положительным фактором прогноза выживаемости [10]. Недавно обнаружена связь между необратимой алопецией у больных раком молочной железы, получавших ранее лечение таксанами, и молекулярными особенностями гена *ABCB1*, что еще раз указывает на общую генетическую основу эффективности и токсичности химиотерапевтических препаратов [11]. Кроме того, показана предиктивная роль облысения в прогнозировании эффективности применения ниволумаба при меланоме [12]. Однако необходимо помнить и о возможности быстрого выпадения волос вследствие гипотиреоза как проявления аутоиммунного тиреоидита. Последнее осложнение является частым иммуноопосредованным нежелательным явлением.

Причины облысения у больных ЗНО, не связанные с побочными эффектами лекарственного и

лучевого лечения, а также их дифференциальная диагностика лишь вскользь упоминаются в клинических рекомендациях по онкологии [2, 6, 7]. Несмотря на это, врачу-онкологу в своей работе необходимо помнить о целом спектре этиологических факторов алопеции. Среди них – сопутствующие первичные заболевания кожи и вторичные дерматологические проявления системной неопухоловой патологии, метастатическое поражение кожи головы [13], а также состояния, патогенетически связанные с онкогенезом.

Заслуживает внимания вирусная теория алопеции и онкологических заболеваний. Результаты исследований демонстрируют повышенную экспрессию вирусных антител, в частности к цитомегаловирусу и к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), на мембране клеток волосных фолликулов больных алопецией [14]. Ряд исследований, посвященных изучению механизмов онкогенеза при раке мочевого пузыря, указывает на триггерный и онкомодулирующий потенциал цитомегаловируса и ВЭБ [15, 16]. Эта гипотеза подтверждается высокими титрами антител к цитомегаловирусу (CMV) у больных, а также статистически достоверной корреляцией между наличием ДНК CMV в опухоли и уровнем анти-CMV IgG.

Доминирующей является аутоиммунная теория патогенеза алопеции. Об этом свидетельствуют увеличенное количество антител, специфических к антигенам волос, появление антигенпрезентирующих клеток Лангерганса внутри и около луковицы, что является прямым подтверждением наличия аутоиммунного ответа. Алопеция часто сочетается с аутоиммунными заболеваниями: витилиго, тиреоидитом Хашимото, миастенией, системной красной волчанкой, сахарным диабетом 1 типа и пр. [14]. Аберрантные иммунные реакции типичны как для алопеции, так и для онкогенеза.

Очаговое или диффузное облысение может явиться и первым признаком злокачественного роста в рамках паранеопластического синдрома, первичного или метастатического поражения кожи волосистой части головы или быть типичным проявлением нутритивной недостаточности. Нередко ЗНО развиваются на фоне предрасполагающих факторов выпадения волос, таких как гипотиреоз, дефицит железа, цинка, недостаточность витамина D и несбалансированное питание с уменьшением доли полноценного белка и микронутриентов в его составе. Таким образом, несмотря на такие очевидные причины алопеции у онкологических больных, как токсическое и лучевое поражение ВФ, необходимо помнить и о других факторах, которые, с одной стороны, могут влиять на тяжесть побочных реакций в процессе лечения, в том числе облысения, а с другой – быть упущенными в контексте диагностики и коррекции сопутствующей и фоновой патологии. В ряде случаев дать абсолютную количественную оценку завершено-

процесса облысения при сохранении части волос затруднительно, что допускает использование термина «гипотрихоз». Применительно к утрате ресниц и бровей употребляется термин «мадароз» [2, 17, 41].

Вне зависимости от своего типа (стержневой, пушковый или щетинковый) волос в своем развитии проходит следующие фазы: анаген (рост), длящийся 2–6 лет, катаген (инволюции сосочка и луковицы) – 2–4 нед, телоген (прекращение роста и выпадение) – 2–4 мес и кеноген (латентный период) – 2–12 мес (рис. 1). Волосяной комплекс характеризуется относительной автономностью, быстрым обновлением, хорошей васкуляризацией и определенными антигенными характеристиками, обуславливающими необходимость формирования иммунологической толерантности в физиологических условиях. Обновление волос у человека носит асинхронный характер: в состоянии ана-, ката- и телогена пребывает около 85, 1 и 15 % ВФ соответственно [2, 17].

Дефицит микро- и макронутриентов, витаминов, психоэмоциональный стресс, гипотиреоз и др., как правило, приводят к ускорению перехода фазы анагена в телоген, что находит свое отражение в повышенном количестве телогеновых волос в трихограмме. Острое токсическое повреждение пролиферирующих клеток волосяного фолликула приводит к обнаружению значительного количества анагеновых волос в трихограмме [18].

С морфологических позиций волос, его фолликулы (два эпителиальных влагалища вокруг внутрикожной части волоса), дермальное (соединительнотканное) влагалище волоса, сальные железы (до трех на один волос) и мышца, поднимающая

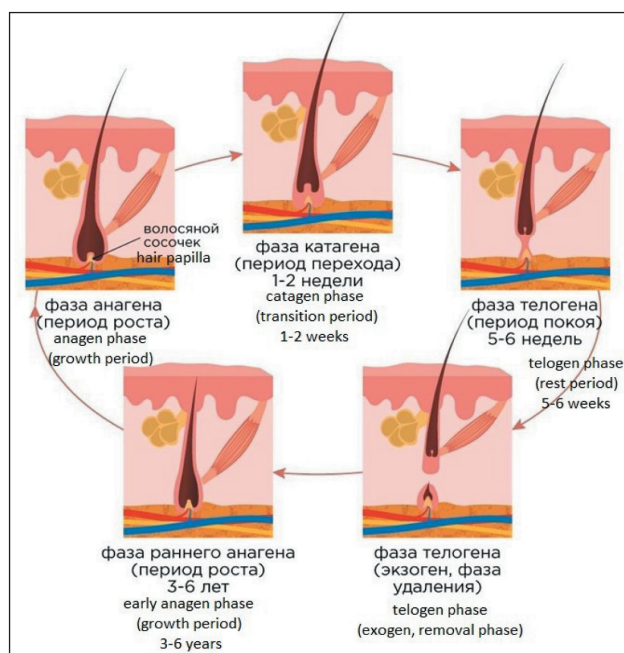


Рис. 1. Фазы развития волосяного фолликула
Fig. 1. Phases of hair follicle development

волос, формируют волосяной комплекс (рис. 2). По длине в волосе различают три части: луковицу, корень и (вне кожи) стержень, а по толщине на уровне корня и стержня выделяют мозговое вещество (в пушковых волосах его нет), корковое вещество и кутикулу. Волосяная луковица получает питание от вдающегося в неё соединительнотканного сосочка и по клеточному составу идентична базальному и шиповатому слоям эпидермиса, т. е. является матрицей волоса, которая дает начало также и внутреннему эпителиальному влагалищу. Клетки матрицы вначале размножаются, а затем вступают в процесс ороговения. В мозговом слое волоса ороговение сходно с эпидермисом и полностью заканчивается к переходу корня в стержень. В корковом веществе и в кутикуле ороговение происходит по укороченной схеме – без образования кератогиалиновых гранул – и гораздо быстрее: заканчивается на уровне нижней трети корня. В чешуйках и коркового, и мозгового вещества содержатся гранулы меланина меланоцитарного происхождения и пузырьки воздуха. Чешуйки кутикулы гораздо короче и расположены черепицеобразно (под углом к оси волоса). Данная особенность способствует удержанию волоса во внутреннем эпителиальном влагалище [19].

Существуют подробные дерматологические классификации облысения по анатомическому, этиологическому, патогенетическому, морфологическому, временному принципу, а также обратимости или необратимости состояния [17]. При обратимой (нерубцовой) алопеции стволовые клетки волосяного фолликула сохраняют жизнеспособность с возможными минимальными признаками перифолликулярного воспаления. При необратимом (рубцовом) облысении происходит гибель резервных клеток фолликула с последующим замещением соединительной тканью [18].

Осуществить дифференциальную диагностику рубцовой и нерубцовой алопеции помогает дер-

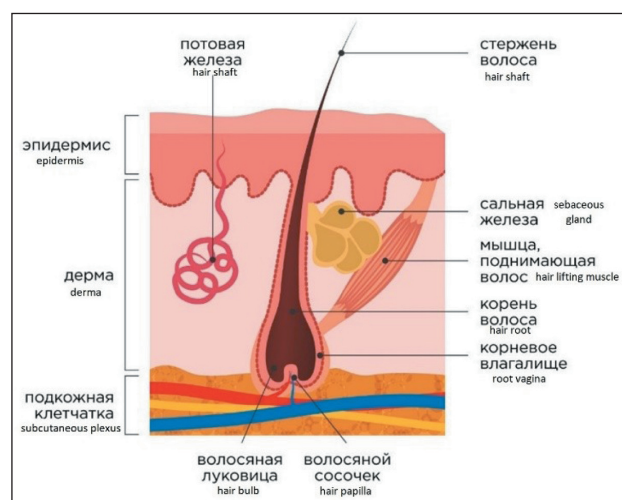


Рис. 2. Строение волосяного комплекса
Fig. 2. The structure of the hair complex

матоскопия (термин «трихоскопия» используют применительно к коже волосистой части головы). В процессе исследования оценивают фолликулярные (белые, желтые и черные точки), межфолликулярные структуры (сосудистые и пигментные) и изменения стержня волоса. Специфический профиль трихоскопических симптомов является основой неинвазивной диагностики и патогенетически связан с механизмом повреждения ВФ, приведшего к ускоренной потере волос. Белые точки являются рубцовой тканью, замещающей разрушенный волосяной фолликул; желтые точки – воронка ВФ, заполненная дегенеративными кератиноцитами и секретом сальных желез; черные точки – трихоскопический признак обломанных волос, поврежденных до выхода на поверхность кожи. К основным сосудистым структурам кожи волосистой части головы относят простые красные и перекрученные петли, а также древовидные красные линии. Сосудистые структуры лучше визуализируются у светлокотых пациентов. Физиологической характеристикой распределения пигмента в здоровой коже скальпа является диффузная пигментная сеть по типу «медовых сот», более выраженная у смуглых и темнокожих пациентов. [17, 20]

В неоднозначных клинических ситуациях диагноз может быть верифицирован морфологически. Особенностью протокола микроскопического исследования биоптатов кожи являются глубина забора материала не менее 4 мм и необходимость выполнения срезов в двух плоскостях: параллельно и перпендикулярно расположению эпидермиса [21].

Необходимо подчеркнуть, что патогенетический механизм развития алопеции в процессе лекарственного лечения больных с онкологическим заболеванием различается при применении классических химиопрепаратов, таргетных и гормональных средств, блокаторов контрольных иммунных точек и лучевой терапии. Таким образом, становится очевидной необходимость изучения доминирующего механизма облысения у онкологических пациентов для разработки средств профилактики и преодоления значимой эстетической проблемы, существенно снижающей качество жизни и приверженность лечению [1, 4, 22].

Обратимость алопеции имеет принципиальное значение в выборе методов коррекции и связана как с механизмом развития, так и с гистологическим субстратом процесса. Возможность возобновления роста волос определяется жизнеспособностью полипотентных стволовых клеток волосяного фолликула, располагающихся в области бугорка («bulge») наружного эпителиального влагалища в месте прикрепления мышцы, поднимающей волос. В различных условиях стволовые клетки бугорка дают начало прогениторным клеткам эпидермиса, сальных и потовых желез, наружного влагалища корня волоса и волосяного сосочка. Молеку-

лярными маркерами полипотентных стволовых клеток бугорка служат CD200, CD34, K15, K19 и PHLDA1 [23].

Фазоспецифический протеомный профиль различных структур ВФ человека (и мыши, как приемлемой лабораторной модели) детально изучен. Каждый из слоев волосяного влагалища (внутренний и наружный эпителиальный, наружный дермальный), волосяной сосочек, область бугорка, клетки сальных и потовых желез характеризуются уникальным экспрессионным профилем структурных и адгезивных белков. Морфогенез волосяного фолликула регулируется несколькими сигнальными путями: активин/BMP, Wnt/FZD1(рецептор Wnt)/DKK3 и WIF1(ингибиторы Wnt). Помимо этого, в области «бугорка» обнаружена гиперэкспрессия дейодиназы, ответственной за конверсию тироксина в трийодотиронин. Оба гормона способны усиливать экспрессию кератина 15 (K15) в волосяном фолликуле. По сравнению со зрелыми кератиноцитами ВФ клетки «бугорка» характеризуются высокой экспрессией DKK3, TCF3, S100A4, GAS1, EGFR, DKK4 and CCN2, PTCH1, SMO, а также транскрипционных факторов GLI1, GLI2 и GLI3, низкой экспрессией FGF18, отсутствием экспрессии коннексина 43. Последний рассматривается в качестве отрицательного маркера клеток «бугорка». Протяженность зоны «бугорка» составляет в среднем 0,8 мм и может быть идентифицирована путем иммуногистохимической оценки экспрессии LHK15 IR. Важной в практическом отношении является его средняя глубина залегания 0,9–1,35 мм ниже поверхности кожи при глубине расположения ВФ 1,6–2,25 мм [22].

Молекулярно-генетические исследования последних лет привели к появлению «теории преддетерминированности» ВФ, основной отличительной чертой которой явилось двойственное происхождение его циклически ремоделируемой части, обеспечивающее смену фаз развития. Так, установлено, что стержень и внутреннее влагалище корня волоса берут свое начало из вторичного зачатка волоса, а не из стволовых клеток бугорка, как предполагалось ранее. Стволовые клетки бугорка отвечают за формирование наружного влагалища корня волоса и популяции герминативных клеток зачатка волоса. В средний анаген бугорок выступает в качестве донора клеток, которые мигрируют вдоль наружного влагалища на периферию корня волоса и обеспечивают формирование покоящейся популяции со специфическим профилем экспрессии генов – «латерального диска». Далее эти клетки, избежав апоптоза в фазу катагена, при прямом влиянии фолликулярного сосочка дают начало зачатку волоса и приобретают способность реагировать на пролиферотропные стимулы. Таким образом, превращение клеток латерального диска во вторичный зачаток волоса детерминируется в предыдущем цикле роста (рис. 3). Вторичный

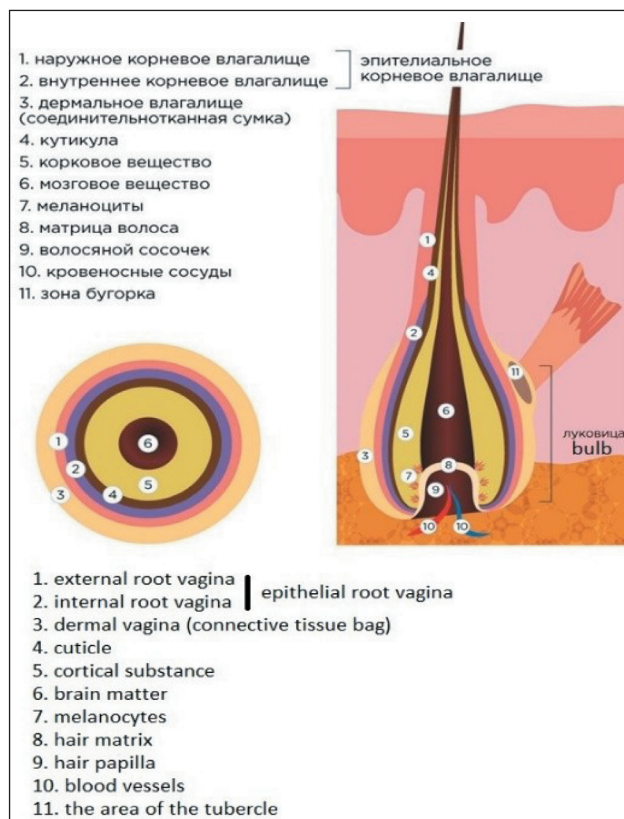


Рис. 3. Строение волосяного фолликула
Fig. 3. The structure of the hair follicle

зачаток волоса представляет собой транзитную структуру и содержит коммитированные в определенном направлении дифференцировки бипотентные прогениторные клетки. Состояние «покоя» в фазу телогена, обеспечивающее нечувствительность данных клеток к апоптотическим сигналам, до конца не изучено. С эволюционных позиций данная особенность обеспечивает четко синхронизированный характер смены волосяного покрова [24]. Стоит отметить тот факт, что волосяной матрикс имеет высочайшую степень пролиферации, что влечет за собой повышенный риск онкогенеза, но, несмотря на это, злокачественные новообразования волосяного матрикса крайне редки. Также волосы являются стойкой аутоантигенной структурой и должны быть строго ограничены областью фолликула с последующим выходом во внешнюю среду. Возможно, запуск катагена является защитным механизмом, позволяющим избавиться от поврежденных волосяных фолликулов, чтобы предотвратить возможные отрицательные последствия для организма в целом.

Поражение волосяных фолликулов в процессе химиотерапии заключается в стимуляции P53-зависимого механизма апоптоза в кератиноцитах и последующем массовом переключении фазы роста волоса в фазу выпадения. [25] Группа зарубежных исследователей при сравнении диких и мутантных по гену *P53* мышей показала четкую

зависимость развития алопеции после введения циклофосфида от функционального статуса данного пути апоптотического сигнала (дикий/мутантный). Иммуногистохимическими характеристиками ВФ животных с функционально неактивным геном *P53* в первый день после введения цитостатика явились: низкая экспрессия *P53*, низкий апоптоз (согласно TUNEL-методике), низкая экспрессия *FAS* и *IGFBP3* и высокая экспрессия *BCL-2* в кератиноцитах. Значимого изменения экспрессия рецептора нейротрофина и белка BAX под действием циклофосфида в обеих группах животных не обнаружено. P53-мутантные мыши не продемонстрировали потерю шерсти на 7 и 14-й день после введения циклофосфида. Таким образом, основными механизмами облысения под воздействием циклофосфида являются следующие P53-зависимые процессы: усиление экстрацеллюлярной инактивации IGF-1 за счет стимуляции экспрессии IGFBP3, что влечет за собой ускоренный переход анагена в телоген; стимуляция мембранной экспрессии *FAS* и снижение соотношения *BCL-2/BAX* с запуском митохондриального пути апоптоза [25].

Управление P53-зависимым механизмом апоптоза рассматривается перспективной стратегией предотвращения повреждения нормальных тканей в процессе химио- и радиотерапии. Так, на мышинных моделях обнаружена способность молекулы α -пифитрина, обратимо блокирующего эффекты белка P53, предотвращать побочные эффекты противоопухолевого лечения, в том числе гибель животных, без стимуляции онкогенеза. С данным наблюдением согласуются данные о радиопротекторных эффектах α -пифитрина в отношении культуры клеток нормальных фибробластов по сравнению с P53-дефицитарными при синдроме Ли-Фраумени и кардиопротективный эффект молекулы при применении доксорубина [26, 27]. Дальнейшие исследования показали, что фармакологическое ингибирование белка P53 пифитрином- μ в мышинных тимоцитах перед гамма-облучением обеспечивает их выживание. Пифитрин- μ подавляет связывание P53 с митохондриальными BCL-xL и BCL-2. Защитный эффект вещества не наблюдается при гиперэкспрессии BAX или воздействии дексаметазона. Описанные особенности указывают на роль избирательного ингибирования пути P53-BCL2/BCL-xL в реализации радиопротективного эффекта изученной субстанции [27, 28]. Другая группа ученых обнаружила, что помимо предотвращения тяжелых нежелательных явлений, ассоциированных с химио- и лучевой терапией, за счет избирательного блока транскрипционной активности белка P53 пифитрин- α способен подавлять апоптоз и в P53-дефицитарных клетках за счет циклина D1 [29].

Возвращаясь к клинической объективизации жалоб и симптомов у пациентов, получающих тот

или иной вариант противоопухолевого лечения, необходимо подчеркнуть, что, несмотря на декларируемую обратимость алопеции у подавляющего числа пациентов онкологического профиля, данная характеристика носит, по-видимому, условный характер. Так, южнокорейские исследователи, оценивая состояние кожи и ее придатков в процессе и после перенесенной химиотерапии при раке молочных желез, выявили снижение содержания воды на 6,5 %, кожного сала – на 75,5 %, потоотделения – на 22,4 % по сравнению с показателями до начала лекарственного лечения. Наихудшие показатели функции экзокринных желез и содержания воды отмечены через 1 мес после окончания лечения, которые не восстанавливались к 6-му мес наблюдения. Содержание меланина возрастало на 8,4 % в процессе химиотерапии и снижалось на 17,1 % к конечной точке исследования. Общественные характеристики кожи и ее придатков коррелировали с жалобами больных на сухость кожных покровов. Указанные изменения носили

персистирующий характер спустя шестимесячный период наблюдения [30]. Представители той же научной школы исследовали течение радиационного дерматита у пациенток с раком молочных желез, подвергшихся органосохраняющим и радикальным операциям. Различий между группами к 3-му мес не отмечено. Однако вторичными точками исследования явились динамические характеристики пигментации и функции кожных желез: к 3-му мес наблюдения значительно возросло содержание меланина, а также снизились продукция кожного сала и эластичность кожи в обеих группах. Авторы указывают на целесообразность количественной объективизации жалоб больных и симптомов снижения функциональных характеристик кожи в зоне лучевого воздействия [31].

Таким образом, можно утверждать, что облысение, связанное с противоопухолевой терапией, обладает рядом особенностей, которые позволяют охарактеризовать его как самостоятельную нозологическую группу с очевидной этиологией, пре-

Таблица 3/Table 3

Современные средства профилактики и преодоления облысения, ассоциированного с противоопухолевым лечением

Modern means of preventing and overcoming baldness associated with antitumor treatment

Тип алопеции по этиологическому фактору/ Type of alopecia by etiological factor	Профилактическая и/или лечебная тактика/ Preventive and/or therapeutic tactics	Уровень доказательности/ Level of evidence
Химиоиндуцированная/ Chemo-induced	Превентивно электронная охлаждающая шапочка/ Preventive electronic cooling cap	II
	Стимуляция быстрого восстановления: 2–5 % миноксидил местно дважды в день/Stimulation of rapid recovery: 2–5 % minoxidil topi- cally twice a day	IV
Химиоиндуцированная, персистирующая (необратимая)/ Chemo-induced, persistent (irreversible)	5 % миноксидил местно дважды в день/ 5 % minoxidil topically twice a day	IV
	Спиронолактон/Spiroinolactone	IV
Обусловленная эндокринной терапией/ Due to endocrine therapy	5 % миноксидил местно дважды в день/ 5 % minoxidil topically twice a day	III
	Спиронолактон/Spiroinolactone	IV
Радиоиндуцированная/ Radio- induced	Стимуляция быстрого восстановления: 2–5 % миноксидил местно дважды в день/Stimulation of rapid recovery: 2–5 % minoxidil topi- cally twice a day	IV
Радиоиндуцированная персистирующая (необратимая)/ Radio-induced persistent (irreversible)	5 % миноксидил местно дважды в день/ 5 % minoxidil topically twice a day	IV
	Хирургические методики (пересадка волос, перенос кожных лоску- тов)/Surgical techniques (hair transplantation, skin flap transfer)	IV
Аутоиммунная (индуцированная иммунотерапией)/ Autoimmune (induced by immunotherapy)	IV класс топических кортикостероидов/ IV class of topical corticosteroids	IV
Индукционная таргетной терапией/ Induced by targeted therapy	5 % миноксидил местно дважды в день/ 5 % minoxidil topically twice a day	IV
	Топические кортикостероиды при воспалении/ Topical corticosteroids for inflammation	IV
Мадароз/ Madaroz	Биматопрост (гель)/Bimatoprost (gel)	III

морбидным фоном, факторами риска, патогенезом и методами коррекции. Разработка профилактики алопеции была нацелена на специфические лекарственные средства наружного или системного применения, среди них иммуноглобулины к химиопрепаратам, вазоконстрикторы, антиоксиданты и ингибиторы перекисного окисления, средства, влияющие на жизненный цикл ВФ, цитокины и факторы роста, ингибиторы апоптоза, аналоги паратиреоидного гормона. Некоторые из них находятся на этапе клинических исследований [6].

Параллельно стали применяться механические или физические методы: давящие эластические повязки, временно перекрывающие кровоток в коже волосистой части головы и средства ее охлаждения. Необходимо подчеркнуть, что охлаждение кожи головы оказывает превентивное действие по отношению к химиоиндуцированной алопеции не только за счет вазоконстрикции с закономерным уменьшением перфузии и локальной суммарной полученной дозы вещества, но и за счет изменения вязкости клеточных мембран и активности ферментных систем, что влияет как на поступление препарата в клетку, так и на чувствительность к нему за счет снижения метаболических процессов [6]. Эволюция охлаждающих методик привела к разработке и промышленному выпуску современных электронных охлаждающих шапочек с опцией выбора размера и формы, не требующих регулярной смены. Последняя особенность предшественников (телевых охлаждающих шапочек) существенно снижала эффективность их применения ввиду быстрого нагрева кожи во время замены [6]. Другими факторами, уменьшающими профилактический эффект, являются некоторые сопутствующие заболевания, возраст, менопаузальный статус, толщина волосного покрова и курение [32]. Высокая превентивная роль охлаждения кожи волосистой части головы с помощью специальных устройств показана рядом рандомизированных многоцентровых исследований [33, 34]. Однако

общепризнанный протокол проведения процедуры отсутствует. Большинство исследователей рекомендует начинать охлаждение за 5–50 мин до введения химиопрепарата и заканчивать через 45 мин – 4 ч после его прекращения [35–37]. Опасения, связанные с повышенным риском развития кожных метастазов в зоне охлаждения, не подтвердились [38–40]. Противопоказаниями к использованию охлаждающих методик являются холодовая аллергия, болезнь холодовой агглютинации, криоглобулинемия, посттравматическая холодовая дистрофия [34].

Лечебно-диагностическая тактика по предотвращению и преодолению алопеции, связанной с противоопухолевой терапией, отражена в табл. 3.

Облысение негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациентов, усугубляя депрессивные расстройства, тревожность, снижая самооценку и приверженность лечению [41]. Рекомендациями общего характера являются тщательный сбор анамнеза, оценка исходного состояния кожи и ее придатков посредством трихоскопии, трихограммы, по показаниям – биопсии; короткая стрижка – до инициации лекарственного лечения, ношение париков, шиньонов, головных уборов, использование маскирующих средств (косметический татуаж и кератиновые спреи для увеличения объема оставшихся волос), медицинская психокоррекция [6]. Полная или частичная потеря волос не является угрожающим жизни токсическим проявлением. Однако выявление алопеции, оценку тяжести, дифференциальную диагностику и адекватную коррекцию, проводимую индивидуально, в каждой ситуации необходимо рассматривать как составной элемент клинического мышления, обеспечивающего персонифицированный лечебный и реабилитационный алгоритм, который позволяет повысить качество жизни больных и снизить тяжесть тревожно-депрессивных расстройств, способствуя повышению эффективности лечения в целом [41].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Freites-Martinez A., Shapiro J., van den Hurk C., Goldfarb S., Jimenez J.J., Rossi A.M., Paus R., Lacouture M.E. Hair disorders in cancer survivors. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(5): 1199–213. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.056.
- Quesada S., Guichard A., Fiteni F. Cancer-Related Alopecia: From Etiologies to Global Management. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21): 5556. doi: 10.3390/cancers13215556.
- Freites-Martinez A., Shapiro J., Goldfarb S., Nangia J., Jimenez J.J., Paus R., Lacouture M.E. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(5): 1179–96. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.055.
- Hofman M., Morrow G.R., Roscoe J.A., Hickok J.T., Mustian K.M., Moore D.F., Wade J.L., Fitch T.R. Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. *Cancer.* 2004; 101(4): 851–7. doi: 10.1002/cncr.20423.
- Can G., Demir M., Erol O., Aydinler A. A comparison of men and women's experiences of chemotherapy-induced alopecia. *Eur J Oncol Nurs.* 2013; 17(3): 255–60. doi: 10.1016/j.ejon.2012.06.003.
- Dunnill C.J., Al-Tameemi W., Collett A., Haslam I.S., Georgopoulos N.T. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *Oncologist.* 2018; 23(1): 84–96. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0263.
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В., Орлова Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11(#3s2). [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Gorbunova V.A., Kruglova L.S., Manzyuk L.V., Orlova R.V., Orlova E.V. Practical recommendations for the drug treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2021; 11(#3s2). (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-42.
- In 't Ven L., Compter I., van Eijnden K., Zindler J., Swinnen A., de Ruyscher D., Rozema T., Troost E.G.C., Eekers D.B.P. Pre-treatment visualization of predicted radiation-induced acute alopecia in brain tumour patients. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022; 33: 106–11. doi: 10.1016/j.ctro.2022.02.003.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. [cited 2022 May].

10. *Shouli J., Fotopoulou C., Erol E., Richter R., Reuss A., Mahner S., Lauraine E.P., Kristensen G., Herrstedt J., du Bois A., Pfisterer J.* Alopecia as surrogate marker for chemotherapy response in patients with primary epithelial ovarian cancer: a metaanalysis of four prospective randomised phase III trials with 5114 patients. *Eur J Cancer*. 2015; 51(7): 825–32. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.008.
11. *Núñez-Torres R., Martín M., García-Sáenz J.A., Rodrigo-Faus M., Del Monte-Millán M., Tejera-Pérez H., Pita G., de la Torre-Montero J.C., Pinilla K., Herraez B., Peiró-Chova L., Bermejo B., Lluch A., González-Neira A.* Association Between ABCB1 Genetic Variants and Persistent Chemotherapy-Induced Alopecia in Women With Breast Cancer. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(9): 987–91. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1867.
12. *Lakhmiri M., Cavellier-Balloy B., Lacoste C., Cassius C., Baroud-jian B., Delyon J., Lebbé C., Reygagne P.* Nivolumab-induced alopecia areata: A reversible factor of good prognosis? *JAAD Case Rep*. 2018; 4(8): 761–5. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.05.022.
13. *Колесников П.Г., Чхиквадзе В.Д., Бирюкова Т.А.* Редкое наблюдение единичного метастаза рака ободочной кишки в коже волосистой части головы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2022; 22: 34–42. [*Kolesnikov P.G., Chkhikvadze V.D., Biryukova T.A.* A rare observation of a single colon cancer metastasis in the scalp. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology*. 2022; 22: 34–42. (in Russian)].
14. *Беречикидзе Т.Т., Ломоносов К.М.* Вирусная гипотеза патогенеза гнездовой алопеции (теория патогенеза). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 2: 56–8. [*Berechikidze T.T., Lomonosov K.M.* Contribution of viruses to the pathogenesis of alopecia areata (theory of pathogenesis). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012; 2: 56–8. (in Russian)].
15. *Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J.* The story of human cytomegalovirus and cancer: increasing evidence and open questions. *Neoplasia*. 2009; 11(1): 1–9. doi: 10.1593/neo.81178.
16. *Лоран О.Б., Сиякова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Косова И.В., Колбасов Д.Н., Дольнов И.А., Кононков И.В., Кандинова Ю.В.* Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2015; 3: 32–6. [*Laurent O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V., Kosov V.A., Kosova I.V., Kolbasov D.N., Dolnov I.A., Kononkov I.V., Kandinova Yu.V.* The role of some viruses in the carcinogenesis of bladder cancer. *Oncourology*. 2015; 3: 32–6. (in Russian)].
17. *Whiting D.A.* Hair growth and disorders. Springer Berlin Heidelberg. 2008. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-46911-7>.
18. *Paus R., Haslam I.S., Sharov A.A., Botchkarev V.A.* Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2): 50–9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70553-3.
19. *Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н.* Гистология, цитология и эмбриология: краткий курс. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 180 с. [*Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N.* Histology, Cytology and embryology: a short course. Moscow: Medical News Agency, 2012. 180 p. (in Russian)].
20. *Jain N., Doshi B., Khopkar U.* Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J Trichology*. 2013; 5(4): 170–8. doi: 10.4103/0974-7753.130385.
21. *Mubki T., Rudnicka L., Olszewska M., Shapiro J.* Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(3). doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.070.
22. *Purba T.S., Haslam I.S., Poblet E., Jiménez F., Gandarillas A., Izeta A., Paus R.* Human epithelial hair follicle stem cells and their progeny: current state of knowledge, the widening gap in translational research and future challenges. *Bioessays*. 2014; 36(5): 513–25. doi: 10.1002/bies.201300166.
23. *Panteleyev A.A., Jahoda C.A., Christiano A.M.* Hair follicle predetermination. *J Cell Sci*. 2001; 114(19): 3419–31. doi: 10.1242/jcs.114.19.3419.
24. *Panteleyev A.A.* Functional anatomy of the hair follicle: The Secondary Hair Germ. *Exp Dermatol*. 2018; 27(7): 701–20. doi: 10.1111/exd.13666.
25. *Botchkarev V.A., Komarova E.A., Siebenhaar F., Botchkareva N.V., Komarov P.G., Maurer M., Gilchrist B.A., Gudkov A.V.* p53 is essential for chemotherapy-induced hair loss. *Cancer Res*. 2000; 60(18): 5002–6.
26. *Komarov P.G., Komarova E.A., Kondratov R.V., Christov-Tselkov K., Coon J.S., Chernov M.V., Gudkov A.V.* A chemical inhibitor of p53 that protects mice from the side effects of cancer therapy. *Science*. 1999; 285(5434): 1733–7. doi: 10.1126/science.285.5434.1733.
27. *Liu X., Chua C.C., Gao J., Chen Z., Landy C.L., Hamdy R., Chua B.H.* Pifithrin- α protects against doxorubicin-induced apoptosis and acute cardiotoxicity in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286(3): 933–9. doi: 10.1152/ajpheart.00759.2003.
28. *Strom E., Sathe S., Komarov P.G., Chernova O.B., Pavlovskaya I., Shyshynova I., Borykh D.A., Burdelya L.G., Macklis R.M., Skalter R., Komarova E.A., Gudkov A.V.* Small-molecule inhibitor of p53 binding to mitochondria protects mice from gamma radiation. *Nat Chem Biol*. 2006; 2(9): 474–9. doi: 10.1038/nchembio809.
29. *Sohn D., Graupner V., Neise D., Essmann F., Schulze-Osthoff K., Jänicke R.U.* Pifithrin- α protects against DNA damage-induced apoptosis downstream of mitochondria independent of p53. *Cell Death Differ*. 2009; 16(6): 869–78. doi: 10.1038/cdd.2009.17.
30. *Kang D., Kim I.R., Im Y.H., Park Y.H., Ahn J.S., Lee J.E., Nam S.J., Park H., Kim E., Lee H.K., Lee D.Y., Cho J.* Quantitative changes in skin composition parameters due to chemotherapy in breast cancer patients: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 152(3): 675–82. doi: 10.1007/s10549-015-3502-4.
31. *Yoo G.S., Kang D., Kim I.R., Park H., Kim E., Cho W.K., Kim H., Choi D.H., Ma J.C., Park W.* Quantitative Changes in Skin Composition Parameters after Radiation Therapy According to Surgery Types Among Patients with Breast Cancer: A Prospective Study. *Clin Breast Cancer*. 2022; 22(2): 224–31. doi: 10.1016/j.clbc.2021.06.013.
32. *Schaffrin-Nabe D., Schmitz I., Josten-Nabe A., von Hehn U., Voigtmann R.* The Influence of Various Parameters on the Success of Sensor-Controlled Scalp Cooling in Preventing Chemotherapy-Induced Alopecia. *Oncol Res Treat*. 2015; 38(10): 489–95. doi: 10.1159/000440636.
33. *van den Hurk C.J., Peerbooms M., van de Poll-Franse L.V., Nortier J.W., Coebergh J.W., Breed W.P.* Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients - results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Acta Oncol*. 2012; 51(4): 497–504. doi: 10.3109/0284186X.2012.658966.
34. *Nangia J., Wang T., Osborne C., Niravath P., Otte K., Papish S., Holmes F., Abraham J., Lacouture M., Courtright J., Paxman R., Rude M., Hilsenbeck S., Osborne C.K., Rimawi M.* Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(6): 596–605. doi: 10.1001/jama.2016.20939.
35. *van den Hurk C.J., Breed W.P., Nortier J.W.* Short post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer*. 2012; 20(12): 3255–60. doi: 10.1007/s00520-012-1465-0.
36. *Komen M.M., Smorenburg C.H., van den Hurk C.J., Nortier J.W.* Factors influencing the effectiveness of scalp cooling in the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Oncologist*. 2013; 18(7): 885–91. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0332.
37. *Komen M.M., Breed W.P., Smorenburg C.H., van der Ploeg T., Goey S.H., van der Hoeven J.J., Nortier J.W., van den Hurk C.J.* Results of 20- versus 45-min post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer*. 2016; 24(6): 2735–41. doi: 10.1007/s00520-016-3084-7.
38. *Lemieux J., Desbiens C., Hogue J.C.* Breast cancer scalp metastasis as first metastatic site after scalp cooling: two cases of occurrence after 7- and 9-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 128(2): 563–6. doi: 10.1007/s10549-011-1453-y.
39. *Lemieux J., Amireault C., Provencher L., Maunsell E.* Incidence of scalp metastases in breast cancer: a retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118(3): 547–52. doi: 10.1007/s10549-009-0342-0.
40. *Lemieux J., Provencher L., Perron L., Brisson J., Amireault C., Blanchette C., Maunsell E.* No effect of scalp cooling on survival among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 149(1): 263–8. doi: 10.1007/s10549-014-3231-0.
41. *Spermer-Unterweger B.* Depression bei onkologischen PatientInnen [Depression in cancer patients]. *Wien Med Wochenschr*. 2015; 165(15–16): 297–303. German. doi: 10.1007/s10354-015-0363-8.

Поступила/Received 31.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 29.09.2022

Принята к публикации/Accepted 17.10.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Станоевич Ирина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия); врач акушер-гинеколог отдела эндокринной хирургии Института клинической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2977-8789. ORCID: 0000-0002-9681-672X.

Хвостовой Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). E-mail: vvkhvostovoi@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3841-4164.

Тишина Екатерина Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). SPIN-код: 6809-9096. ORCID: 0000-0003-1606-2380.

Дьячкова Виктория Игоревна, студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). ORCID: 0000-0002-9737-5567.

Петроченко Дмитрий Владимирович, аспирант кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). SPIN-код: 1102-0684. ORCID: 0000-0001-7910-5611.

Быканова Анна Михайловна, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). ORCID: 0000-0002-8478-2665.

Силина Лариса Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). SPIN-код: 6403-4560. ORCID: 0000-0001-7792-3290.

Станоевич Углеша Спасоевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» комитета здравоохранения Курской области (г. Курск, Россия). SPIN-код: 8988-3420. ORCID: 0000-0002-9057-6227.

ВКЛАД АВТОРОВ

Станоевич Ирина Васильевна: разработка научной концепции работы, анализ данных литературы, написание первоначального текста статьи, критический пересмотр правок с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хвостовой Владимир Владимирович: постановка научно-клинической задачи, критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тишина Екатерина Игоревна: анализ литературы и первоначального текста статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания с позиций дерматовенеролога.

Дьячкова Виктория Игоревна: поиск литературных источников

Петроченко Дмитрий Владимирович: поиск литературных источников, написание фрагментов статьи.

Быканова Анна Михайловна: поиск литературных источников, написание фрагментов статьи.

Силина Лариса Вячеславовна: критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Станоевич Углеша Спасоевич: критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность графическому дизайнеру Захарову Владимиру Николаевичу за помощь в подготовке рисунков.

ABOUT THE AUTHORS

Irina V. Stanoevich, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Kursk State Medical University (Kursk, Russia); Obstetrician-Gynecologist, Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9681-672X.

Vladimir V. Khvostovoi, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Department of Skin, Bone and Soft Tissue Tumors, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). E-mail: vvkhvostovoi@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3841-4164.

Ekaterina I. Tishina, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Dermatology and Venerology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0003-1606-2380.

Victoria. I. Dyachkova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-9737-5567.

Dmitry V. Petrochenko, Postgraduate at the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Hospital for Antitumor Drug Therapy, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0001-7910-5611.

Anna M. Bykanova, Assistant Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Hospital for Antitumor Drug Therapy, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-8478-2665.

Larisa. V. Silina, MD, Professor, Head of the Department of Dermatology and Venerology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0001-7792-3290.

Uglesha S. Stanoevich, MD, Professor, Head of the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head Physician of Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-9057-6227.

AUTHOR CONTRIBUTION

Irina V. Stanoevich: study conception, data analysis, writing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladimir V. Khvostovoi: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Ekaterina. I. Tishina: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Victoria. I. Dyachkova: data collection and interpretation.

Dmitry V. Petrochenko: data collection, writing of the manuscript.

Anna M. Bykanova: data collection, writing of the manuscript

Larisa. V. Silina: critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Uglesha S. Stanoevich: critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors express their gratitude to V. N. Zakharov, a graphic designer, for his help in preparing graphic material.