

Монофенольный антиоксидант комбинированного действия ТС-13 ускоряет восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании алопеции, индуцированной химиотерапией

Е.Б. Меньщикова¹, А.Е. Серых¹, Л.П. Ромах¹, Е.С. Петрова¹, М.В. Храпова¹,
А.В. Чечушков¹, А.С. Олейник², Н.В. Кандалинцева²

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный педагогический университет

630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Резюме

Химиотерапия по-прежнему занимает лидирующие позиции при лечении злокачественных новообразований, и крайне важным остается поиск способов и средств преодоления или смягчения ее побочных эффектов, в том числе выпадения волос (CIA, chemotherapy-induced alopecia). Несмотря на доказанную роль окислительного стресса в патогенезе CIA, число исследований по возможности применения антиоксидантов для ее предотвращения и лечения невелико. Цель настоящей работы – изучить влияние монофенола 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил) пропилтиосульфоната натрия (ТС-13), обладающего прямым и опосредованным антиоксидантным действием, на восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании CIA. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 30 аутобредных мышах обоего пола, которые были разделены на четыре группы. Животные группы 1 – контроль ($n = 7$), мыши группы 2 за 14 дней до депиляции и на протяжении всего эксперимента получали ТС-13 с питьевой водой из расчета 100 мг/кг массы тела (группа «ТС-13», $n = 7$), у мышей групп 3 (группа «CIA», $n = 8$) и 4 (группа «CIA + ТС-13», $n = 8$) моделировали CIA, при этом животные группы 4 на протяжении всего эксперимента получали ТС-13 с питьевой водой. У всех животных выбривали спины, обработанные участки депилировали, на 9-й день мышам групп 3 и 4 внутрибрюшинно вводили раствор циклофосфида (120 мг/кг массы тела). В дальнейшем спины фотографировали через день и анализировали полученные изображения, на 51-й день животных выводили из эксперимента, извлекали органы (печень, сердце, левая почка, селезенка) и взвешивали. **Результаты и их обсуждение.** По массе тела существенных различий между группами в динамике эксперимента не наблюдалось, обнаружена лишь тенденция к ее снижению у самцов, получавших циклофосфид, на 17-й день ($p = 0,0662$). У мышей контрольной группы и получавших ТС-13 с питьевой водой интенсивный рост волос начинается на 11–13-й день эксперимента, полностью волосяной покров восстанавливается на 13–15-й день. У животных группы CIA фаза выраженного роста волос существенно сдвигается, начинаясь на 25-й день до полного зарастания на 40-й день, назначение мышам с CIA ТС-13 (группа 4) ускоряло процесс, хотя и не до значений интактного (группа 1, $p = 0,015$) и позитивного (группа 2, $p = 0,002$) контроля, быстрый рост шерсти начинался на 17-й день, полное восстановление волосяного покрова происходило на 31-й день, различие с группой 3 статистически значимо ($p = 0,004$). **Заключение.** Назначение ТС-13 ускоряет отрастание шерсти у мышей при моделировании CIA, хотя и не отменяет полностью способность циклофосфида индуцировать потерю волос. Последнее мы склонны рассматривать как позитивный результат, свидетельствующий о том, что вещество не отменяет главное терапевтическое действие противоопухолевых средств – антипролиферативное.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, химиотерапия, побочное действие, антиоксиданты, Nrf2-опосредованный сигнальный путь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФИЦ ФТМ с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Автор для переписки. Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen7383@mail.ru

Для цитирования. Меньщикова Е.Б., Серых А.Е., Ромах Л.П., Петрова Е.С., Храпова М.В., Чечушков А.В., Олейник А.С., Кандалинцева Н.В. Монофенольный антиоксидант комбинированного действия ТС-13 ускоряет восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании алопеции, индуцированной химиотерапией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):211–219 doi: 10.18699/SSMJ20250518

The dual-action monophenolic antioxidant TS-13 accelerates hair coat restoration in a mouse model of chemotherapy-induced alopecia

E.B. Menshchikova¹, A.E. Serykh¹, L.P. Romakh¹, E.S. Petrova¹, M.V. Khrapova¹,
A.V. Chechushkov¹, A.S. Oleynik², N.V. Kandalintseva²

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Pedagogical University
630126, Novosibirsk, Vilyuyskaya st., 28

Abstract

Chemotherapy remains a mainstay in the treatment of malignant neoplasms, and the search for strategies to overcome or mitigate its side effects, including hair loss (CIA, chemotherapy-induced alopecia), remains extremely important. Despite the proven role of oxidative stress in the pathogenesis of CIA, the number of studies on the potential use of antioxidants for its prevention and treatment is limited. The aim of the study was to investigate the effect of the monophenol sodium 3-(3'-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl) propylthiosulfonate (TS-13), which possesses direct and indirect antioxidant activity, on hair regrowth in mice modeling CIA. **Material and methods.** The study was performed on 30 outbred mice of both sexes, divided into 4 groups. Group 1 animals served as controls ($n = 7$). Mice in Group 2 received TS-13 in drinking water at a dose of 100 mg/kg body weight starting 14 days before depilation and throughout the experiment (Group "TS-13", $n = 7$). CIA was modeled in mice of Group 3 (Group "CIA", $n = 8$) and Group 4 (Group "CIA + TS-13", $n = 8$). Animals in Group 4 received TS-13 in drinking water throughout the entire experiment. The backs of all animals were shaved, and the treated areas were depilated. On day 9, mice in Groups 3 and 4 received an intraperitoneal injection of cyclophosphamide solution (120 mg/kg body weight). Subsequently, the backs were photographed every other day, and the obtained images were analyzed. On day 51, the animals were euthanized, organs (liver, heart, left kidney, spleen) were extracted and weighed. **Results and discussion.** No significant differences in body weight dynamics were observed between the groups during the experiment; only a tendency towards weight loss was detected in males receiving cyclophosphamide on day 17 ($p = 0.0662$). In mice of the control group and those receiving TS-13 in drinking water, intensive hair growth began on days 11–13 of the experiment, with complete hair regrowth occurring by days 13–15. In animals of the CIA group, the phase of pronounced hair growth was significantly delayed, starting on day 25 and reaching complete regrowth only by day 40. Administration of TS-13 to mice with CIA (Group 4) accelerated the process, although not to the level of the intact control (Group 1, $p = 0.015$) or the positive control (Group 2, $p = 0.002$). Rapid hair growth began on day 17, and complete hair regrowth occurred on day 31; the difference compared to Group 3 was statistically significant ($p = 0.004$). **Conclusions.** TS-13 administration accelerates hair regrowth in mice with CIA model, although it does not completely abolish cyclophosphamide's ability to induce hair loss. We consider the latter a positive outcome, indicating that the substance does not negate the key therapeutic effect of antitumor agents – their antiproliferative action.

Key words: malignant neoplasms, chemotherapy, adverse effects, antioxidants, Nrf2-mediated signaling pathway.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the State assignment of the FRC FTM using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems».

Correspondence author. Menshchikova E.B., e-mail: lemen7383@mail.ru

Citation. Menshchikova E.B., Serykh A.E., Romakh L.P., Petrova E.S., Khrapova M.V., Chechushkov A.V., Oleynik A.S., Kandalintseva N.V. The dual-action monophenolic antioxidant TS-13 accelerates hair coat restoration in a mouse model of chemotherapy-induced alopecia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):211–219. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250518

Введение

В зависимости от большого количества обстоятельств злокачественного роста (локализации, стадии, разновидности, генетических особенностей, общего состояния организма, сопутствующих заболеваний и многих других) активиро-

ванные кислородные метаболиты (АКМ) могут либо действовать как летучая движущая сила в патогенезе рака, индуцируя эффект опухолевого поля и стимулируя метастазирование, либо способствовать деструкции и угнетению пролиферации опухолевых клеток [1, 2]. Как бы то ни было, опухолевые клетки более уязвимы к клеточной

смерти, вызванной окислительным стрессом, чем нормальные ткани, что отчасти используют традиционные виды противоопухолевой терапии, такие как радио- и химиотерапия, и индуцируемая в результате их применения гиперпродукция АКМ приводит к гибели раковых клеток [3]. Несмотря на широкий спектр средств и способов, применяемых в настоящее время при лечении злокачественных новообразований, химиотерапия по-прежнему занимает лидирующие позиции, число получающих ее пациентов неуклонно увеличивается и в 2040 г. будет предположительно составлять около 15 млн человек [4]. Соответственно крайне важным остается поиск способов и средств преодоления или смягчения побочных эффектов химиотерапии, таких как кахексия, астения, аллодиния, желудочно-кишечные расстройства, миелосупрессия, органотоксичность (поражение паренхиматозных органов, в первую очередь сердца), нейротоксичность (в том числе «химический мозг»), дерматологическая токсичность, алопеция (CIA, chemotherapy-induced alopecia) [5–9]. Последняя не является жизнеугрожающей, однако представляет собой одно из наиболее очевидных и пугающих нежелательных эффектов системных цитотоксических препаратов, особенно для женщин [9].

Предлагаются различные способы предотвращения и лечения CIA. Наибольшую известность и популярность получило охлаждение кожи (в клинических исследованиях – кожи головы; на сегодняшний день – единственный подход, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) [9, 10], однако его эффективность существенно зависит от этнической принадлежности пациента и низка при химиотерапии на основе антрациклиновых антибиотиков [11]. В экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* демонстрируется позитивное действие всевозможных пищевых добавок с разным механизмом действия, в том числе антиоксидантным, безопасность большинства из которых (за исключением витамина D) сомнительна [12], предлагаются такие способы, как воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением [13] и ультразвуком [14]. Отдельного внимания заслуживает миноксидил – изначально данный препарат был введен в медицинскую практику как средство терапии гипертензии, но поскольку его прием в 20 % случаев сопровождался гипертрихозом, активно началось изучение возможности применения препарата для лечения облысения; в настоящее время 2%-й и 5%-й раствор миноксидила одобрен FDA для назначения при андрогенной алопеции [15], ведутся экспериментальные исследования эффективности соединения при

CIA [9]. Тем не менее, учитывая разнообразие патогенетических механизмов, вызывающих CIA, и индивидуальную восприимчивость, можно утверждать, что ни одна стратегия не может быть эффективной при алопеции, вызванной различными методами лечения, и в настоящий момент проблема преодоления данного побочного эффекта химиотерапии остается достаточно острой.

Несмотря на доказанную роль окислительного стресса в патогенезе CIA, исследований по возможности применения антиоксидантов для ее предотвращения и лечения не очень много – вероятно, в силу двойственной природы редокс-среды, что, в частности, иллюстрируют работы, в основе которых лежит прямо противоположный подход [16]. Работы, посвященные анализу роли редокс-зависимого Nrf2-опосредованного сигнального пути, основного внутриклеточного регулятора внутриклеточного гомеостаза, не проводились; в базе данных PubMed по запросу «(Nrf2 OR Keap1) AND (alopecia OR «hair loss») AND chemotherapy» найдены две релевантные ссылки, обе – на обзорные статьи.

Рассматривая вопрос об использовании соединений с прямой и опосредованной редокс-активностью для нивелирования негативных последствий химиотерапии, важно соблюсти принцип *noli nocere* – предлагаемое вещество не должно ослаблять ее целевую эффективность. Как показано нами на моделях LLC и меланомы, при превентивном назначении синтезированный нами водорастворимый монофенол 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13), являющийся прямым антиоксидантом и способный индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE, не только не снижает, но даже усиливает противоопухолевый эффект доксорубина, при этом сам в монорежиме угнетает рост опухоли и ослабляет побочные эффекты цитостатика, такие как кахексия, сплено- и кардиотоксичность [17, 18]. Более того, ТС-13 и препарат сравнения *трет*-бутилгидрохинон отменяли индуцированное доксорубином выпадение шерстяного покрова дорсальной поверхности мышей-опухоленосителей [17].

Сказанное выше определило цель настоящего исследования – изучить влияние ТС-13 на восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании CIA.

Материал и методы

Исследование выполнено на 30 аутбредных мышах обоего пола в возрасте двух месяцев с массой тела 21–23 г. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской

конвенцией по защите животных, используемых для научных целей (Страсбург, 1986), в условиях лабораторного вивария в клетках по 3–5 особей в каждой, при свободном доступе к пище и воде и нормальном световом режиме в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 22 от 02.07.2025).

Мыши были разделены равномерно по массе тела на четыре группы. Животные группы 1 – контроль ($n = 7$), мыши группы 2 за 14 дней до депиляции и на протяжении всего эксперимента получали ТС-13 с питьевой водой из расчета 100 мг/кг массы тела (группа «ТС-13», $n = 7$), у мышей групп 3 (группа «СИА», $n = 8$) и 4 (группа «СИА + ТС-13», $n = 8$) моделировали СИА, при этом животные группы 4 на протяжении всего эксперимента получали ТС-13 с питьевой водой. Поскольку у человека большинство волосных фолликулов находится в анагене длительное время (2–6 лет) [19], для корректного моделирования СИА у мышей индуцировали анагенную фазу волосного покрова. С этой целью у всех животных выбривали спины с помощью машинки для стрижки волос, затем под эфирным наркозом обработанные участки депилировали с помощью восковых полосок (Veet, США) (день 0). На

9-й день, когда все волосные фолликулы переходят в стадию VI раннего анагена [20], мышам групп 3 и 4 внутрибрюшинно вводили раствор циклофосамида (АО «Фармсинтез-Норд», г. Санкт-Петербург) в фосфатно-солевом буфере (120 мг/кг массы тела), животным групп 1 и 2 – эквивалентно растворитель. В дальнейшем дорсальные поверхности мышей фотографировали через день на специально сконструированной установке, на однотонном фоне, при постоянном освещении. Для обеспечения неподвижности использовали кратковременное усыпление при помощи углекислого газа. Полученные изображения анализировали с помощью разработанной нами программы [21], результат ее первого алгоритма – создание бинарных масок объектов на изображениях (рис. 1). Далее программа определяет самый крупный черный контур внутри белого силуэта мыши и автоматически считает его площадь. На 40-й день происходило полное восстановление волосного покрова, на 51-й день животных выводили из эксперимента, извлекали органы (печень, сердце, левая почка, селезенка) и взвешивали.

Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка, согласно результатам которого переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Для оценки различий количественных данных в отдельных точках использовали критерий Манна – Уитни, для определения статистической значимости различий между рядами данных – метод Смита – Томсона [22]. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05, величину $0,05 < p < 0,10$ считали тенденцией.

Результаты

По массе тела существенных различий между группами в динамике эксперимента не наблюдалось (различия между рядами статистически не значимы, $p = 0,430$ для самцов и $p = 0,790$ для самок), обнаружена лишь тенденция к ее снижению у самцов, получавших циклофосамид, на 17-й день ($p = 0,0662$) (рис. 2). По массе органов группы также не различались (табл. 1).

Как указано в разделе «Материал и методы», процедура депиляции синхронизировала переход волосных фолликулов выбритого участка в фазу раннего анагена. Согласно данным литературы, после введения на 9-й день циклофосамида анаген преобразуется в катаген на 16-й день, который на 24-й день сменяется стадией телогена,

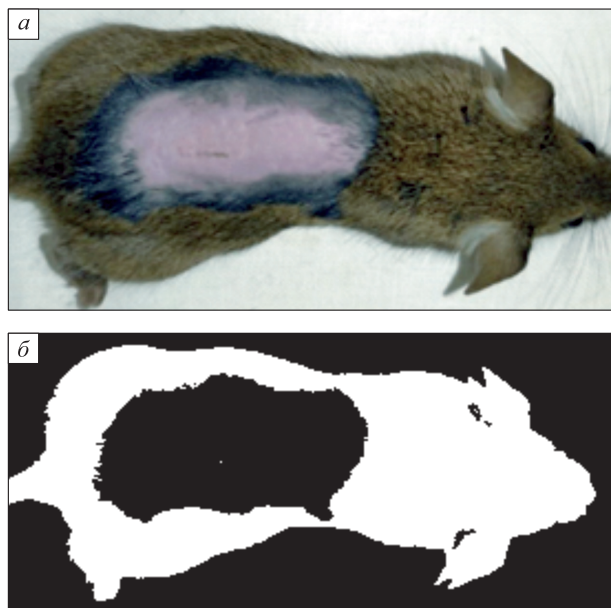


Рис. 1. Исходное изображение (а) и созданное при помощи первой части алгоритма бинарное изображение (б)

Fig. 1. The original image (a) and the binary image created using the first part of the algorithm (b)

последняя на 30-й день переходит в фазу анагена; видимая алопеция завершается на 16-й день, а восстановление от CIA начинается примерно на 25-й день [10, 23]. Поэтому период до 15-го дня определяют как раннюю фазу, с 16-го по 29-й день – как среднюю, после 30-го дня – как позднюю [10].

Наше исследование также показало, что у мышей контрольной группы и получавших ТС-13 с питьевой водой интенсивный рост волос начинается на 11-й и 13-й день эксперимента соответственно, и полностью волосяной покров восста-

навливается на 13-й и 15-й день (различия между рядами статистически не значимы, $p = 0,920$). В то же время у животных группы 3 (инъекция циклофосамида) фаза выраженного роста волос существенно сдвигается, начинаясь на 25-й день до полного зарастания на 40-й день (отличие от динамики показателя контроля статистически значимо, $p = 0,000$); назначение мышам с CIA ТС-13 (группа 4) ускоряло процесс, хотя и не до значений интактного (группа 1, $p = 0,015$) и позитивного контроля (группа 2, $p = 0,002$), быстрый рост шерсти начинался на 17-й день, 100%-е вос-

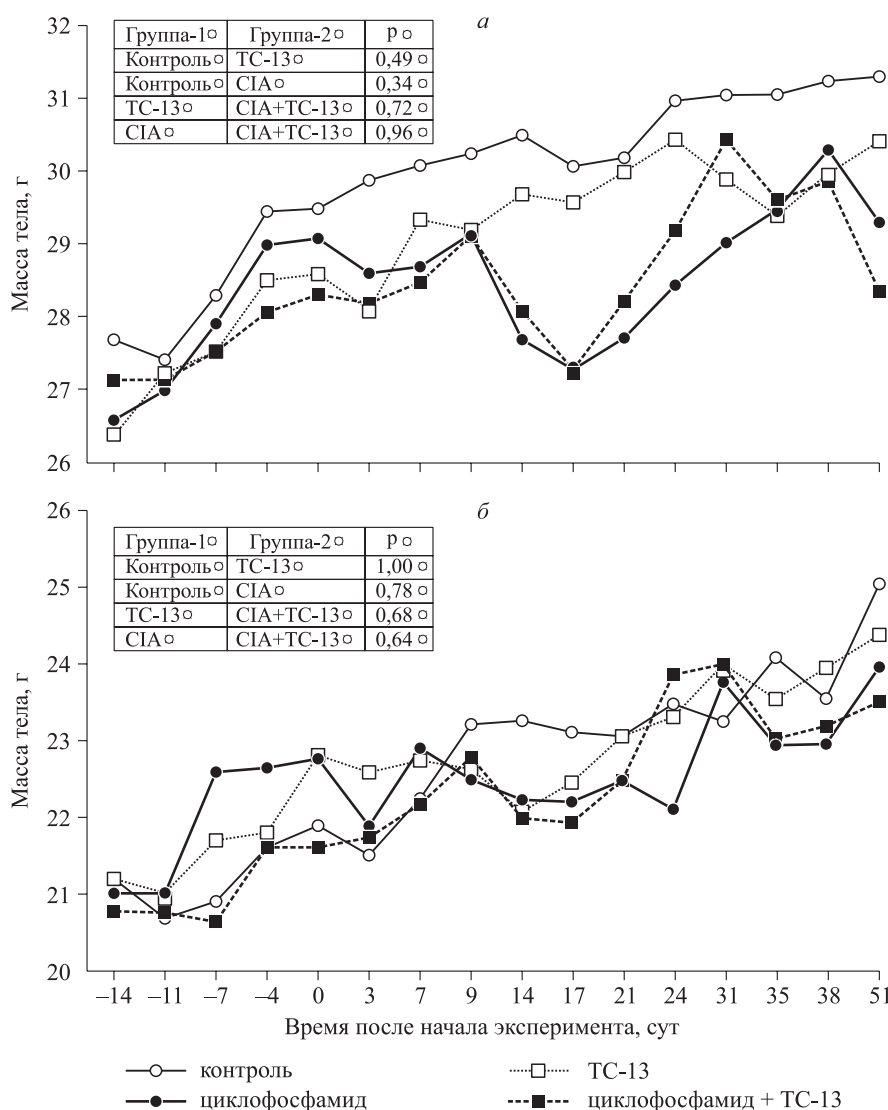


Рис. 2. Изменение массы тела самцов (а) и самок (б) мышей. Для удобства восприятия межквартильные интервалы не приведены. На вставках – величины статистической значимости различий между рядами данных согласно методу Смита – Томсона

Fig. 2. Changes in body weight of male (a) and female mice (b). For ease of understanding, interquartile ranges are not shown. The insets show the statistical significance of differences between data series according to the Smith – Thomson method

Таблица 1. Масса печени, сердца, левой почки и селезенки мышей на 51-й день эксперимента**Table 1.** The weight of the liver, heart, left kidney and spleen of mice on the 51st day of the experiment

Группа	Сердце, мг	Печень, г	Левая почка, мг	Селезенка, мг
Самцы				
Контроль, $n = 4$	135,6 [125,6; 145,0]	1,265 [1,159; 1,293]	146,1 [142,0; 150,0]	65,5 [54,9; 68,9]
ТС-13, $n = 4$	138,9 [125,7; 153,05]	1,198 [1,157; 1,208]	149,3 [140,7; 155,5]	73,3 [60,5; 76,7]
Циклофосфамид, $n = 5$	125,1 [122,0; 132,6]	1,128 [1,104; 1,187]	142,5 [135,4; 151,9]	69,1 [66,9; 79,6]
Циклофосфамид + ТС-13, $n = 4$	132,2 [128,9; 137,85]	1,003 [0,931; 1,111]	143,7 [134,3; 150,1]	65,1 [61,9; 73,6]
Самки				
Контроль, $n = 3$	110,2 [99,8; 157,4]	0,943 [0,933; 0,995]	123,9 [118,0; 123,9]	68,7 [67,7; 77,9]
ТС-13, $n = 3$	102,3 [91,8; 129,1]	0,869 [0,780; 0,957]	116,6 [108,7; 118,2]	61,0 [58,3; 79,7]
Циклофосфамид, $n = 3$	128,4 [117,9; 131,9]	0,888 [0,868; 1,089]	123,0 [109,3; 137,7]	77,6 [60,0; 100,3]
Циклофосфамид + ТС-13, $n = 4$	108,3 [101,5; 114,7]	0,917 [0,885; 0,949]	122,3 [117,9; 124,5]	67,7 [67,0; 70,5]

становление волосяного покрова происходило на 31-й день, различие с группой 3 статистически значимо ($p = 0,004$) (табл. 2).

Обсуждение

За рост волос на голове человека отвечают главным образом волосяные фолликулы, которые проходят циклические стадии: анаген (фаза роста), катаген (переходная фаза) и телоген (фаза покоя) [24]; телогеновые фолликулы не способны производить новый стержень волоса, пока не перейдут в стадию анагена. Химиотерапия, мишенью которой априори являются быстропролиферирующие клетки, подавляет и размножение кератиноцитов волосяного матрикса, находящихся в фазе зрелого анагена, в результате чего нарушается структура и функции фолликулов, и они массивно переходят в фазу телогена [25, 26], происходит выраженная потеря волос – существенный психотравмирующий негативный побочный эффект назначения цитостатиков.

Назначение ТС-13 существенно ускоряло (сдвигало влево среднюю и позднюю фазу) отрастание шерсти у животных с CIA, хотя и не отменяло полностью способность цитостатика индуцировать потерю волос. Мы склонны рассматривать последнее как позитивный результат, поскольку, как сказано выше, главное терапевтическое действие противоопухолевых средств – антипролиферативное. Здесь же кроется ограничение данного исследования – не совсем понятно, насколько ТС-13 и его метаболиты вмешиваются в выполнение цитостатиками их прямой функции. Хотя ранее нами показано, что соединение не только не подавляет, но и усиливает

онкостатический эффект доксорубина [17], тем не менее следует проанализировать события на молекулярно-клеточном уровне, чтобы прояснить механизмы, лежащие в основе действия ТС-13. Основываясь на выполненных ранее работах *in vitro* и *in vivo*, мы склонны связывать их со способностью соединения индуцировать Nrf2-зависимый путь, так как реализация его прямого антиоксидантного/антирадикального действия *in vivo* вряд ли возможна в силу относительно невысокой концентрации в кровотоке при поступлении *per os* [27], однако данная гипотеза требует подтверждения. Кроме того, указанное ограничение можно устранить, изменив способ введения соединения с системного на топический.

Сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE, как и другие процессы, связанные с нарушением и/или регуляцией редокс-баланса, играет в канцерогенезе двойственную роль. Тем не менее в настоящее время активно обсуждается вопрос о целесообразности усиления активности Nrf2-опосредованного пути для нивелирования побочных эффектов химиотерапии, о которых сказано выше. Учитывая, что волосы служат ключевыми элементами, свидетельствующими о хорошем здоровье, красоте и молодости, их выпадение, не столь опасное с точки зрения патофизиологии, может вызывать у пациентов настолько выраженный эмоциональный дистресс, что они в ряде случаев (до 14 % [28]) отказываются от противоопухолевой терапии, невзирая на возможность летального исхода. В исследовании с участием 179 лиц мужского и женского пола, у которых развилась CIA, 56,4 % опрошенных считали, что выпадение волос является наиболее тяжелым побочным эффектом химиотерапии, и 72 % заявили,

Таблица 2. Динамика восстановления волосяного покрова дорсальной поверхности мышей при моделировании CIA (площадь депилированного участка, % от площади дорсальной поверхности)

Table 2. Dynamics of hair growth recovery on the dorsal skin of mice in a CIA model (area of depilated area, % of dorsal surface area)

Сутки	Контроль	ТС-13	CIA	CIA + TC-13
0	50 [50; 50]	50 [50; 50]	50 [50; 50]	50 [50; 50]
1	51,20 [47,04; 56,34]	59,33 [56,68; 67,45]	53,59 [51,53; 54,99]	59,27 [56,20; 61,99]
3	61,63 [58,76; 65,41]	67,44 [65,63; 72,58]	62,16 [61,22; 64,49]	63,83 [58,65; 67,36]
5	61,86 [59,27; 68,28]	67,66 [63,13; 73,40]	62,26 [60,67; 64,87]	66,26 [63,96; 68,90]
7	72,37 [71,72; 82,84]	69,32 [65,35; 74,10]	66,32 [63,70; 66,73]	68,46 [66,99; 70,63]
9	73,09 [70,52; 78,30]	72,75 [67,69; 78,71]	67,00 [65,65; 69,47]	69,16 [64,86; 71,10]
11	75,28 [71,57; 81,20]	76,03 [72,87; 87,60]	68,33 [67,22; 71,35]	69,27 [67,69; 72,99]
13	90,18 [89,68; 96,63]	77,54 [71,29; 80,55]	68,74 [66,36; 71,75]	69,86 [65,09; 71,65]
15	100,00 [89,67; 100,00]	87,40 [82,94; 92,21]	68,99 [68,27; 70,66]	70,42 [67,76; 73,35]
17	100,00 [93,06; 100,00]	93,70 [89,55; 96,10]	69,06 [67,73; 73,47]	70,45 [67,04; 74,36]
19	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [96,17; 100,00]	70,13 [68,76; 71,03]	70,49 [66,31; 75,36]
21	100,00 [97,33; 100,00]	100,00 [92,00; 100,00]	70,48 [68,26; 73,19]	72,79 [64,33; 74,60]
23	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [88,72; 100,00]	71,40 [69,25; 77,54]	82,00 [80,67; 86,95]
25	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [97,19; 100,00]	86,73 [83,02; 96,68]	87,53 [85,53; 89,40]
28	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	87,45 [86,62; 100,00]	89,96 [89,38; 95,51]
31	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	90,19 [88,70; 92,04]	91,83 [90,43; 95,69]
34	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	93,05 [90,88; 100,00]	93,97 [93,18; 100,00]
37	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	94,16 [91,16; 100,00]	94,96 [91,90; 100,00]
40	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [94,79; 100,00]	100,00 [98,64; 100,00]
43	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [92,48; 100,00]	100,00 [88,75; 100,00]

что потеря волос влияет на их социальную жизнь [9].

В этой связи выявленное нами ускорение регенерации шерсти у мышей с CIA под влиянием ТС-13 – многообещающий результат, который нуждается в дополнительных исследованиях.

Закключение

Назначение ТС-13 ускоряет отрастание шерсти у мышей при моделировании CIA, хотя и не отменяет полностью способность циклофосфамида индуцировать потерю волос. Последнее мы склонны рассматривать как позитивный результат, свидетельствующий о том, что вещество не отменяет главное терапевтическое действие противоопухолевых средств – антипролиферативное.

Список литературы / References

1. Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol. Cancer*. 2019;18(1):65. doi: 10.1186/s12943-019-0961-y

2. Tiwari R., Mondal Y., Bharadwaj K., Mahajan M., Mondal S., Sarkar A. Reactive oxygen species (ROS) and their profound influence on regulating diverse aspects of cancer: A concise review. *Drug Dev. Res.* 2025;86(4):e70107. doi: 10.1002/ddr.70107

3. Chen D., Guo Z., Yao L., Sun Y., Dian Y., Zhao D., Ke Y., Zeng F., Zhang C., Deng G., Li L. Targeting oxidative stress-mediated regulated cell death as a vulnerability in cancer. *Redox Biol.* 2025;84:103686. doi: 10.1016/j.redox.2025.103686

4. Wilson B.E., Jacob S., Yap M.L., Ferlay J., Bray F., Barton M.B. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):769–780. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30163-9

5. Oun R., Moussa Y.E., Wheate N.J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans.* 2018;47(19):6645–6653. doi: 10.1039/c8dt00838h

6. Zhou Y.Q., Liu D.Q., Chen S.P., Chen N., Sun J., Wang X.M., Cao F., Tian Y.K., Ye D.W. Nrf2 activation ameliorates mechanical allodynia in paclitaxel-induced neuropathic pain. *Acta Pharmacol. Sin.*

2020;41(8):1041–1048. doi: 10.1038/s41401-020-0394-6

7. Leskinen S., Alsalek S., Galvez R., Ononogu-Uche F.C., Shah H.A., Vojnic M., D'Amico R.S. Chemotherapy-related cognitive impairment and changes in neural network dynamics: A systematic review. *Neurology*. 2025;104(2):e210130. doi: 10.1212/wnl.0000000000210130

8. Reis-Mendes A., Ferreira M., Padrao A.I., Duarte J.A., Duarte-Araujo M., Remiao F., Carvalho F., Sousa E., Bastos M.L., Costa V.M. The role of Nrf2 and inflammation on the dissimilar cardiotoxicity of doxorubicin in two-time points: a cardio-oncology in vivo study through time. *Inflammation*. 2024;47(1):264–284. doi: 10.1007/s10753-023-01908-0

9. Wikramanayake T.C., Haberland N.I., Akhundlu A., Laboy Nieves A., Miteva M. Prevention and treatment of chemotherapy-induced alopecia: What is available and what is coming? *Curr. Oncol.* 2023;30(4):3609–3626. doi: 10.3390/curroncol30040275

10. Aiba T., Kono Y., Etoh T., Kawano Y., Oshima Y., Inomata M. Efficacy of cooling therapy and alpha-lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia in an animal model. *Cancer Sci*. 2023;114(3):1007–1014. doi: 10.1111/cas.15639

11. He M., Jia H. Enhancing access to scalp cooling therapy: How can we move forward? A response to Novice et al's "the financial burden of scalp cooling therapy: A nonprofit organization data analysis". *J. Am. Acad. Dermatol.* 2025; Online ahead of print. doi: 10.1016/j.jaad.2025.03.093

12. Sechi A., Cedirian S., Brunetti T., Quadrelli F., Torres F., Tosti A., Rinaldi F., Pinto D., Bolognino R., Marzano A.V., Piraccini B.M. Safety first: A comprehensive review of nutritional supplements for hair loss in breast cancer patients. *Nutrients*. 2025;17(9):1451. doi: 10.3390/nul17091451

13. Perez S.M., Vattigunta M., Kelly C., Eber A. Low-level laser and LED therapy in alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol. Surg.* 2025;51(2):179–183. doi: 10.1097/DSS.0000000000004442

14. Amaya C., Smith E.R., Xu X.X. Low intensity ultrasound as an antidote to taxane/paclitaxel-induced cytotoxicity. *J. Cancer*. 2022;13(7):2362–2373. doi: 10.7150/jca.71263

15. Majewski M., Gardas K., Waskiel-Burnat A., Ordak M., Rudnicka L. The role of minoxidil in treatment of alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2024;13(24):7712. doi: 10.3390/jcm13247712

16. Zhang Y., Jimenez J.J. Mild oxidative stress protects against chemotherapy-induced hair loss. *Front. Oncol.* 2022;12:1078916. doi: 10.3389/fonc.2022.1078916

17. Меньщикова Е.Б., Храпова М.В., Кожин П.М., Чечушков А.В., Петрова Е.С., Серых А.Е.,

Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В. Оригинальный синтетический монофенольный антиоксидант комбинированного действия угнетает рост опухоли *in vivo*. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(6):128–137. doi: 10.18699/SSMJ20240612

Menshchikova E.B., Khrapova M.V., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Petrova E.S., Serykh A.E., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Original synthetic monophenolic antioxidant with combined effect inhibits tumor growth *in vivo*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):128–137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240612

18. Menshchikova E.B., Knyazev R.A., Trifonova N.V., Deeva N.A., Kolpakov A.R., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Synthetic antioxidant TS-13 reduces the cardiotoxicity of doxorubicin. *Cell Tissue Biol.* 2024;18(5):570–578. doi: 10.1134/s1990519x24700445

19. Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol. Rev.* 2001;81(1):449–494. doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.449

20. Paus R., Handjiski B., Eichmuller S., Czarnecki B.M. Chemotherapy-induced alopecia in mice. Induction by cyclophosphamide, inhibition by cyclosporine A, and modulation by dexamethasone. *Am. J. Pathol.* 1994;144(4):719–734.

21. Серых А.Е. Интерактивная система обработки изображений с автоматической генерацией отчетов. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025613112; опублик. 28.01.2025.

22. Elso C.M., Roberts L.J., Smyth G.K., Thomson R.J., Baldwin T.M., Foote S.J., Handman E. Leishmaniasis host response loci (Imr1-3) modify disease severity through a Th1/Th2-independent pathway. *Genes Immun.* 2004;5(2):93–100. doi: 10.1038/sj.gene.6364042

23. Hendrix S., Handjiski B., Peters E.M., Paus R. A guide to assessing damage response pathways of the hair follicle: lessons from cyclophosphamide-induced alopecia in mice. *J. Invest. Dermatol.* 2005;125(1):42–51. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23787.x

24. Welle M.M. Basic principles of hair follicle structure, morphogenesis, and regeneration. *Vet. Pathol.* 2023;60(6):732–747. doi: 10.1177/03009858231176561

25. Chen S.S., Zhang Y., Lu Q.L., Lin Z., Zhao Y. Preventive effects of cedrol against alopecia in cyclophosphamide-treated mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016;46:270–276. doi: 10.1016/j.etap.2016.07.020

26. Jadkauskaite L., Coulombe P.A., Schafer M., Dinkova-Kostova A.T., Paus R., Haslam I.S. Oxidative stress management in the hair follicle: Could targeting NRF2 counter age-related hair disorders and beyond? *Bioessays*. 2017;39(8):1700029. doi: 10.1002/bies.201700029

27. Храпова М.В., Брюшнина О.С., Зюзькова Ю.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Новый

синтетический монофенольный антиоксидант ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(5):127–134. doi: 10.18699/SSMJ20230513

Khrapova M.V., Bryushinina O.S., Zyuzkova Yu.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. New synthetic monophenolic antioxidant TS-13 penetrates the blood-brain barrier. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* =

Siberian Scientific Medical Journal. 2023;43(5):127–134. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230513

28. Perez A.M., Haberland N.I., Miteva M., Wikramanayake T.C. Chemotherapy-induced alopecia by docetaxel: Prevalence, treatment and prevention. *Curr Oncol*. 2024;31(9):5709–5721. doi: 10.3390/curroncol31090423

Сведения об авторах:

Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Серых Анастасия Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Ромаш Лидия Петровна, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: ramstein24@mail.ru

Петрова Екатерина Сергеевна, к.т.н., ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru

Храпова Марина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com

Чечушков Антон Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com

Олейник Алёна Сергеевна, к.х.н., e-mail: oleinikaliona@gmail.com

Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Information about the authors:

Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Anastasia E. Serykh, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Lidia P. Romakh, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: ramstein24@mail.ru

Ekaterina S. Petrova, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru

Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com

Anton V. Chechushkov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com

Alyona S. Oleynik, candidate of chemical sciences, e-mail: oleinikaliona@gmail.com

Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Поступила в редакцию 07.07.2025

После доработки 13.07.2025

Принята к публикации 22.09.2025

Received 07.07.2025

Revision received 13.07.2025

Accepted 22.09.2025