

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

3.3.3. Pathological physiology, 3.1.23. Dermatovenereology / 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.23. дерматовенерология

Features of hemorheological disorders in patients with alopecia associated with coronavirus infection

M.V. Kruchinina ^{1,2}, O.N. Pozdnyakova ², O.B. Nemchaninova ²,
A.A. Gromov ¹, E.V. Kruchinina ²

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Contacts: Margarita Vitalievna Kruchinina – e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Особенности гемореологических нарушений у пациентов с алопецией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией

М.В. Кручинина ^{1,2}, О.Н. Позднякова ², О.Б. Немчанинова ²,
А.А. Громов ¹, Э.В. Кручинина ²

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), Новосибирск, Россия

Контакты: Кручинина Маргарита Витальевна – e-mail: kruchmargo@yandex.ru

新冠感染相关脱发患者血液流变学障碍特征

M.V. Kruchinina ^{1,2}, O.N. Pozdnyakova ², O.B. Nemchaninova ²,
A.A. Gromov ¹, E.V. Kruchinina ²

¹俄罗斯科学院西伯利亚分院细胞遗传学研究所联邦研究中心内科与预防医学研究所, 诺沃西比尔斯克, 俄罗斯

²俄罗斯联邦卫生部新西伯利亚国立医科大学, 诺沃西比尔斯克, 俄罗斯

联系方式: Margarita Vitalievna Kruchinina — 邮箱: kruchmargo@yandex.ru

Objective: to study changes in hemostasis parameters and electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with alopecia associated with a novel coronavirus infection (COVID-19).

Material and methods. We examined 76 females with alopecia that developed 3-6 months post COVID-19 (mean age 50.2±12.6 years), including 52 (68.4%) with telogen alopecia, 8 (10.5%) with androgenetic alopecia, 11 (14.5%) with anagen alopecia, and 5 (6.6%) with focal alopecia. The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were studied by dielectrophoresis in an inhomogeneous alternating electric field at four fixed frequencies: 5x10⁴ Hz, 10⁵ Hz, 5x10⁵ Hz, and 10⁶ Hz using an electro-optical cell detection system. Hemostasis system parameters were studied by standard methods.

Results. The study revealed changes in the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with alopecia associated with COVID-19: a marked decrease in cell surface charge reflected by reduced levels of cell-to-electrode velocity ($p=0.0002$), dipole moment ($p<0.0001$) with an increased tendency to form aggregates ($p<0.0001$), statistically significant decrease in deformation ability ($p<0.0001$) against the background of increased generalized viscosity ($p<0.0001$) and rigidity ($p=0.0004$); the predominance of immature cells with a reduced mean diameter ($p=0.005$), an increased proportion of spherocytes ($p<0.0001$), deformed cells ($p<0.0001$) with reduced polarizability ($p=0.0001-0.013$), with high readiness for hemolysis at different electric field frequencies ($p=0.003-0.043$), with significantly altered structure of erythrocyte membranes associated with their thickening (low capacitance $p<0.0001$) and increased ability to conduct electric current (increased electrical conductivity; $p<0.0001$). Intravascular changes indicated activation of cellular hemostasis and the coagulation system with the development of compensated intravascular coagulation and microthrombosis (according to the leukocyte-platelet aggregation test and Willebrand factor activity ($p<0.0001$). The increase in the activity of the Willebrand factor was pronounced, reflecting the course of endotheliitis. An increase in intravascular coagulation was found, as measured by the level of soluble fibrin-monomer complexes ($p<0.0001$). There was a slight consumption of fibrinolysis factors during intravascular fibrin lysis according to Hageman-dependent fibrinolysis ($p=0.039$). Intravascular coagulation was stimulated by inflammatory process and statistically significant increase in fibrinogen level ($p=0.004$). The influence of immune reactions on changes in the activity of lupus anticoagulants (antiphospholipid antibodies) ($p<0.0001$) was revealed, but their participation did not determine the course of the process, falling within the framework of a non-specific immune response. Changes in the cellular component, endothelium and leukocytes were dominant in the activation of hemostasis, and the role of autoantibodies was not decisive.

Conclusion. The observed hemorheological changes can be regarded as one of the pathogenetic factors of the development of alopecia associated with coronavirus infection, and should be taken into account when choosing management strategy.

Keywords: alopecia, coronavirus infection, rheology, hemostasis, electrical, viscoelastic parameters, erythrocytes, dielectrophoresis, hypoxia, intravascular coagulation, microthrombosis

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. The work was carried out under the State assignment within the framework of the budget theme “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024-2028 (FWNR-2024-0004).

For citation: Kruchinina M.V., Pozdnyakova O.N., Nemchaninova O.B., Gromov A.A., Kruchinina E.V. Features of hemorheological disorders in patients with alopecia associated with coronavirus infection. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(2):9–19

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.9-19

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Цель исследования: изучить изменения параметров гемостаза и электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с алопцией, ассоциированной с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы. Обследованы 76 женщин с алопцией, развившейся через 3–6 месяцев после перенесенной COVID-19 (средний возраст $50,2 \pm 12,6$ года), из них с телогеновой – 52 (68,4%), андрогенетической – 8 (10,5%), анагеновой – 11 (14,5%), очаговой – 5 (6,6%). Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов исследованы методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле на четырех фиксированных частотах: 5×10^4 Гц, 10^5 Гц, 5×10^5 Гц и 10^6 Гц с помощью электрооптической системы детекции клеток. Изучение показателей системы гемостаза проведено стандартными методами.

Результаты. Проведенное исследование выявило изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациенток с алопцией, ассоциированной с COVID-19: выраженное снижение поверхностного заряда клеток, отражаемое сниженными уровнями скорости движения клеток к электродам ($p=0,0002$), дипольного момента ($p<0,0001$) с повышенной склонностью к образованию агрегатов ($p<0,0001$), статистически значимое уменьшение способности к деформации ($p<0,0001$) на фоне повышенных обобщенных показателей вязкости ($p<0,0001$) и жесткости ($p=0,0004$); преобладание незрелых клеток со сниженным средним диаметром ($p=0,005$), повышенной долей сфероцитов ($p<0,0001$), деформированных форм ($p<0,0001$) со сниженными показателями поляризуемости ($p=0,0001-0,013$), с высокой готовностью к гемолизу на разных частотах электрического поля ($p=0,003-0,043$), со значительно измененной структурой мембран эритроцитов, ассоциированной с их утолщением (низкая емкость $p<0,0001$) и повышенной способностью проводить электрический ток (повышенная электропроводность – ($p<0,0001$)). Внутрисосудистые изменения свидетельствовали об активации клеточного гемостаза и свертывающей системы с развитием компенсированного внутрисосудистого свертывания и микротромбообразования (по показателям теста лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации и активности фактора Виллебранда; $p<0,0001$). Увеличение активности фактора Виллебранда имеет выраженный характер, отражает течение эндотелиита. Установлено увеличение внутрисосудистого свертывания по уровню растворимых комплексов фибрин-мономера ($p<0,0001$). Отмечено незначительное потребление факторов фибринолиза в процессе внутрисосудистого лизиса фибрина по данным Хагеман-зависимого фибринолиза ($p=0,039$). Внутрисосудистое свертывание стимулировалось воспалительным процессом и статистически значимым увеличением уровня фибриногена ($p=0,004$). Выявлено влияние иммунных реакций по изменению активности волчаночных антикоагулянтов (антифосфолипидных антител; $p<0,0001$), однако их участие не определяло течение процесса, укладываясь в рамки неспецифического иммунного ответа. Изменения клеточного звена, эндотелия и лейкоцитов оказались доминирующими в активации гемостаза, а роль аутоантител не имела определяющего значения.

Закключение. Выявленные изменения гемореологических параметров могут расцениваться как один из патогенетических факторов развития алопеции, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, и должны учитываться при выборе терапевтической тактики.

Ключевые слова: алопеция, коронавирусная инфекция, реология, гемостаз, электрические, вязкоупругие параметры, эритроциты, диэлектрофорез, гипоксия, внутрисосудистое свертывание, микротромбообразование

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024-2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Для цитирования: Кручинина М.В., Позднякова О.Н., Немчинова О.Б., Громов А.А., Кручинина Э.В. Особенности гемореологических нарушений у пациентов с алопецией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2025;13(2):9–19

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.9-19

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

研究目的: 研究新冠病毒感染 (COVID-19) 相关脱发患者的血液凝血参数及红细胞电学、黏弹性参数的变化。

材料与方法: 纳入76例新冠后3–6个月出现脱发的女性 (平均年龄 50.2 ± 12.6 岁), 其中休止期脱发52例 (68.4%)、雄激素性脱发8例 (10.5%)、生长期脱发11例 (14.5%)、斑秃5例 (6.6%)。采用不均匀交流电场电泳在四个固定频率 (5×10^4 Hz, 10^5 Hz, 5×10^5 Hz 和 10^6 Hz) 下, 利用电光细胞检测系统研究红细胞的电学及黏弹性参数。凝血系统参数采用标准方法检测。

研究结果: 新冠相关脱发患者红细胞出现电学及黏弹性参数异常: 细胞表面电荷减少 (细胞-电极速度下降, $p=0.0002$), 偶极矩降低 ($p<0.0001$), 聚集倾向增强 ($p<0.0001$), 变形能力显著降低 ($p<0.0001$), 黏度 ($p<0.0001$) 和刚度 ($p=0.0004$) 增加。多为未成熟且平均直径减少的红细胞 ($p=0.005$), 球形细胞比例增高 ($p<0.0001$), 变形细胞增多 ($p<0.0001$), 极化率降低 ($p=0.0001-0.013$), 在不同电场频率下溶血敏感性增加 ($p=0.003-0.043$)。红细胞膜结构明显变化, 膜变厚 (电容降低 $p<0.0001$), 导电性增强 (电导率升高 $p<0.0001$)。体内证据显示细胞性止血及凝血系统激活, 出现代偿性血管内凝血和微血栓形成 (白细胞-血小板聚集试验和血管性血友病因子活性 $p<0.0001$), 血管性血友病因子活性显著升高, 反映血管内皮炎症。可溶性纤维蛋白-单体复合物升高 ($p<0.0001$) 支持血管内凝血增强。Hageman依赖性纤溶水平提示血管内纤维蛋白溶解过程伴随纤溶因子轻度消耗 ($p=0.039$)。凝血系统激活与炎症及纤维蛋白原水平升高 ($p=0.004$) 相关。免疫反应影响狼疮抗凝剂 (抗磷脂抗体) 活性 ($p<0.0001$), 但这一机制未主导本过程, 属于非特异性免疫反应。细胞成分、内皮及白细胞的改变主导止血进行, 自身抗体作用不突出。

结论: 上述血液流变学变化可视为新冠感染相关脱发的致病因素之一, 需在治疗策略制定中予以关注。

关键词: 脱发、新冠感染、流变学、止血、电学、黏弹性参数、红细胞、介电泳、缺氧、血管内凝血、微血栓

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本研究在国家任务框架下开展, 隶属预算主题“西伯利亚地区常见内科疾病分子遗传与分子生物学机制的研究, 以优化其早期诊断和预防方法”, 2024–2028年 (FWNR-2024-0004)。

引用格式: Kruchinina M.V., Pozdnyakova O.N., Nemchaninova O.B., Gromov A.A., Kruchinina E.V. Features of hemorheological disorders in patients with alopecia associated with coronavirus infection. *Head and neck. Russian Journal.* 2025;13(2):9–19

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.9-19

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图 (表格、图片、患者照片) 的发表合法性负责。

Введение

SARS-CoV-2, возбудитель пандемии COVID-19, привел к возникновению чрезвычайной ситуации в области здравоохранения во всем мире. Дерматологические признаки COVID-19 были описаны еще на первых этапах развития этиологического процесса, но при этом [1] значительно больше внимания уделялось проявлениям, связанным с кожей, а не с волосами [2, 3].

В настоящее время выявлены ассоциации между COVID-19 и различными типами алопеции, включая андрогенетическую, очаговую, телогеновую и анагеновую. Их механизмы не совсем очевидны, но, как полагают, многофакторны [2, 3]. Нарушения в системе гемореологии и гемостаза, сопровождающие течение COVID-19, также влияют на развитие данной патологии [4].

Цель исследования: изучить изменения параметров гемостаза и электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов



Рис. Фотографии пациенток с телогеновой (слева) и очаговой алопецией (справа)
Fig. Photos of patients with telogen (left) and focal alopecia (right)

у пациентов с алопецией, ассоциированной с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Обследованы 76 женщин с алопецией, развившейся через 3–6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции (средний возраст $50,2 \pm 12,6$ года), из них 52 (68,4%) – с телогеновой, 8 (10,5%) – с андрогенетической, 11 (14,5%) – с анагеновой, 5 (6,6%) – с очаговой алопецией. Телогеновая алопеция проявлялась диффузным поредением волос на всей волосистой части головы, выпавшие волосы имели луковицу колбовидной формы. Анагеновый вариант характеризовался внезапно возникшим и быстро прогрессирующим выпадением волос у пациенток со среднетяжелым течением COVID-19. Андрогенетическая алопеция ассоциирована со значительным поредением волос на темени, а очаговая – с единичными или множественными, четко очерченными участками облысения (рис.).

Диагноз COVID-19 был подтвержден положительным результатом лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 (с применением методов амплификации нуклеиновых кислот) или на наличие антигена SARS-CoV-2 (с применением иммунохроматографического анализа) вне зависимости от клинических проявлений [5] и/или антител класса иммуноглобулины A (IgA), IgM и/или IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией [6]. У всех обследованных пациентов были определены уровни антител к SARS-CoV-2: антитела IgM к S и N белкам, IgG к RBD домену S1 белка вируса SARS-CoV-2 (Abbott, США).

Группу сравнения составили 52 женщины (средний возраст $52,4 \pm 10,2$ года), не имеющие хронических заболеваний, ведущие здоровый образ жизни и употребляющие алкоголь не чаще 1–2

раз в месяц в нетоксических дозах, у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании не выявлено признаков манифестирующих заболеваний внутренних органов, не перенесших коронавирусную инфекцию (подтверждено отрицательными результатами ПЦР-теста на >SARS-CoV-2 и уровнем антител IgM, IgG).

Все женщины как основной группы с алопецией, так и группы сравнения находились в состоянии пременопаузы или менопаузы и были сопоставимы между собой по гинекологическому статусу. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) диагностирован у 3 женщин основной группы. Тяжесть течения COVID-19 у трех женщин с алопецией и СПКЯ соответствовала легкой степени.

Исследование выполнено с одобрения Комитета Биомедицинской Этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол №23 от 26.05.2020) Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Были изучены электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [7]. Оценивали средний диаметр (мкм), доли дискоцитов, сфероцитов, деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (m^3), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя 10^6 Гц к 10^5 Гц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па × сек), электропроводность мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона) (%) и агрегации (усл. ед.), амплитуду деформации эритроцитов на частоте 10^6 Гц (м), степень деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц (%),

емкость мембран эритроцитов (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/сек), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл х м). Для распознавания образа клеток и компьютерной обработки данных использовали пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12%.

Исследование показателей системы гемостаза проведено стандартными методами [8] и предполагало определение следующих параметров: гемолизат-агрегационные тесты (ГАТ) 10^2 и 10^6 (сек), лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА, сек), ЛТА физиологическая (сек), максимальная свертывающая активность (МА, %), индекс инактивации тромбина (ИИТ), протромбиновый индекс (%), международное нормализованное отношение (МНО), растворимые комплексы фибрин-мономера (РКФМ, г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек), Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ, мин), уровень фибриногена (г/л), антитромбина III (%), активность волчаночного антикоагулянта (отн. ед.), фактора Виллебранда (%) [8].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. В связи с ненормальным распределением уровней параметров вычислялись медиана (Ме), 25 и 75% процентиля (25%; 75%), достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса). Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использован χ^2 -критерий Пирсона. Связи между признаками для интервальных и порядковых переменных оценивались ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Большая часть обследованных – 52 (68,4%) пациентки, перенесли коронавирусную инфекцию в форме острой респираторной вирусной инфекции, у 24 (31,6%) пациенток было выявлено 10–52% поражение легких на фоне развившейся пневмонии средней степени тяжести. В преобладающем числе случаев – у 60 (78,9%) пациенток во время лечения коронавирусной инфекции применяли антибактериальные препараты в течение 7–21 дня, противовирусные средства – у 70 (92,1%) пациенток, антикоагулянты – у 32 (42,1%) пациенток. При лечении пневмонии использованы глюкокортикостероиды (31,6%).

Уровни антител к SARS-CoV-2 у пациенток с алопецией, перенесших COVID-19, оказались статистически значимо выше по сравнению с лицами контрольной группы (IgM к S и N белкам вируса SARS-CoV-2 – 106 [50; 125] против 4 [2; 6] BAU/мл ($p < 0,00001$), IgG к RBD домену S 1 белка вируса SARS-CoV-2 – 576 [217; 1297] против 7 [5,75; 7] BAU/мл ($p < 0,00001$)).

По данным настоящего исследования у преобладающего числа женщин выявлены телогеновое (68,4%) и анагеновое (14,5%) выпадение волос. И анагеновая, и телогеновая алопеции характеризуются диффузным равномерным поредением волос. Одной из причин их развития мог стать прием антикоагулянтов, другой – лихорадка. И то, и другое часто наблюдалось у женщин основной группы. Дифференциальная диагностика этих вариантов основывается на анамнезе. При анагеновой

алопеции волосы выпадают очень быстро и интенсивно, при телогеновой – более медленно, по нарастающей через 6–16 недель после воздействия провоцирующего фактора. Кроме того, выявляются колбовидные луковицы волос.

У 11 пациенток с анагеновой алопецией отмечено среднетяжелое течение пневмонии, ассоциированной с COVID-19, в связи с чем им проводилось лечение, включающее одновременный прием антибактериальных, противовирусных (в т.ч. препаратов интерферона α), глюкокортикоидов и антикоагулянтов. У препаратов интерферона α , антикоагулянтов [9] известен побочный эффект в виде алопеции, который мог потенцировать воздействие вирусов, иммунную реакцию на инфекцию.

В нашей работе алопеция у женщин развивалась через 3–6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. В литературе имеются данные о разных сроках развития телогенового выпадения волос в зависимости от триггерного фактора. По данным S. Malkud, телогеновая алопеция развивалась через 3–4 месяца после инициирующего события [10]. Разновидностью острого телогенового выпадения волос является телоген беременных, который связан с беременностью и обычно возникает через 2–5 месяцев после родов [11]. По данным S. Harrison и соавт. [12], M. Moeinvaziri и соавт. [13] дефицит незаменимых жирных кислот, железа приводит к телогеновой алопеции, которая обычно возникает через 2–4 месяца после их недостаточного потребления. Для инфекции COVID-19 в настоящее время нет установленных критериев быстрого или отсроченного развития алопеции, поскольку патогенетические механизмы воздействия самого вируса и иммунные реакции в отдаленном периоде до конца не ясны. Более отдаленные сроки развития телогеновой алопеции, выявленные в нашей работе, возможно, являются отражением отсроченной иммунной реакции на инфекцию, что показано рядом авторов [14, 15].

Все случаи андрогенетической алопеции у 8 женщин были впервые выявлены. Вместе с тем 3 женщины ранее наблюдались у гинеколога по поводу СПКЯ. Возможно, проявления андрогенетической алопеции предшествовали заболеванию коронавирусной инфекцией, однако диагностированы не были. Действительно, в литературе имеются данные о том, что андрогенетическая алопеция ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19 [16–18]. Вместе с тем другие авторы (S. Torabi и соавт., 2021; M. Baghani и соавт., 2022) такой связи не обнаружили [19, 20]. По данным R. Ghafoor и соавт. (2022), показано значительное увеличение частоты и тяжести андрогенетической алопеции и худшие исходы у мужчин ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 18,90$) по сравнению с женщинами ($p = 0,273$, $\chi^2 = 7,544$) [21]. Обзор H. Moravvej и соавт. [22] и комментарии D. Vukovac и соавт. [23] демонстрируют противоречивые данные, подчеркивая наличие гендерных различий. Возможно, андрогенетическая алопеция может быть фактором риска тяжелой формы COVID-19. Но для установления причинно-следственных связей требуются дальнейшие исследования.

При исследовании электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов средний диаметр клеток в группе с алопецией оказался значимо ниже, чем в контроле ($p = 0,005$). Выявлено снижение доли дискоцитарных, повышенный уровень сфероцитарных и деформированных форм клеток (табл. 1), что ассоциировано с выраженным внутриклеточным энергодефицитом, снижением активности мембранного фермента Mg^{2+} -зависимой Na^+ , K^+ -АТФазы эритроцитов и содержания АТФ. Уровень АТФ определяет дефосфорилирование белкового комплекса «спектрин-актин-белок полосы 4.1» и опосредует взаимодействие

Таблица 1. Электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов у пациенток с алопецией, перенесших COVID-19, и в группе сравнения (Me [25%; 75%])
 Table 1. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in female patients with alopecia post COVID-19 and in the comparison group (Me [25%; 75%])

Параметры Parameter	Группа сравнения, (n=52) Comparison group (n=52)	Группа пациенток с алопецией, перенесших COVID-19 (n=76) Female patients with post-COVID-19 alopecia (n=76)	p
Средний диаметр эритроцита, мкм Mean erythrocyte diameter, μm	7,58 [7,52; 7,56]	7,48 [7,44; 7,52]	0,005
Доля дискоцитов, % Proportion of discocytes, %	78,2 [75,4; 86,2]	60,1 [44,9; 68,2]	0,0001
Доля сфероцитов, % Proportion of spherocytes, %	17,1 [13,2; 21,2]	36,7 [28,4; 57,9]	0,0001
Доля деформированных клеток, % Proportion of deformed cells, %	15,1 [13,7; 18,1]	64,2 [54,3; 70,8]	0,0001
Амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, м Deformation amplitude at 10^6 Hz frequency, m	$7,1 \cdot 10^{-6}$ [$6,6 \cdot 10^{-6}$; $7,6 \cdot 10^{-6}$]	$6,5 \cdot 10^{-6}$ [$6,1 \cdot 10^{-6}$; $7,3 \cdot 10^{-6}$]	0,0001
Степень изменения амплитуды деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, % Deformation amplitude variation at $0,5 \times 10^6$ Hz frequency, %	68 [63,7; 74]	52 [39; 56]	0,0002
Обобщенный показатель жесткости, Н/м Generalized rigidity index, N/m	$8,97 \cdot 10^{-6}$ [$8,32 \cdot 10^{-6}$; $9,12 \cdot 10^{-6}$]	$9,43 \cdot 10^{-6}$ [$8,58 \cdot 10^{-6}$; $9,70 \cdot 10^{-6}$]	0,0004
Обобщенный показатель вязкости, Па x сек Generalized viscosity index, Pa x sec	0,68 [0,62; 0,7]	0,72 [0,66; 0,73]	0,0001
Емкость клеточной мембраны, Ф Capacity of cell membrane, F	$7,19 \cdot 10^{-14}$ [$6,78 \cdot 10^{-14}$; $7,62 \cdot 10^{-14}$]	$4,01 \cdot 10^{-14}$ [$2,01 \cdot 10^{-14}$; $5,83 \cdot 10^{-14}$]	0,0001
Электропроводность клеток, См/м Cell electrical conductivity, S/m	$5,48 \cdot 10^{-5}$ [$5,41 \cdot 10^{-5}$; $5,66 \cdot 10^{-5}$]	$5,69 \cdot 10^{-5}$ [$5,57 \cdot 10^{-5}$; $7,3 \cdot 10^{-5}$]	0,0001
Скорость движения E_r к электродам, мкм/сек Velocity of E_r movement to the electrodes, $\mu\text{m}/\text{sec}$	5,7 [5,1; 6,22]	4,1 [3,2; 4,5]	0,0002
Положение равновесной частоты, Гц Position of equilibrium frequency, Hz	$0,47 \cdot 10^6$ [$0,42 \cdot 10^6$; $0,52 \cdot 10^6$]	$0,42 \cdot 10^6$ [$0,34 \cdot 10^6$; $1,27 \cdot 10^6$]	0,571
Дипольный момент, Кл/м Dipole moment, C m	$7,05 \cdot 10^{-21}$ [$6,37 \cdot 10^{-21}$; $7,68 \cdot 10^{-21}$]	$4,1 \cdot 10^{-21}$ [$3,5 \cdot 10^{-21}$; $4,9 \cdot 10^{-21}$]	0,0001
Индекс агрегации E_r , усл. Коэффициент E_r aggregation index, coefficient	0,61 [0,58; 0,61]	0,64 [0,63; 0,72]	0,0001

бислюа липидов с белками цитоскелета, влияя на морфологию эритроцитов [24].

При анализе вязкоупругих параметров эритроцитов у пациенток с алопецией выявлено статистически значимое снижение амплитуды деформации клеток красной крови на фоне повышенных обобщенных показателей вязкости и жесткости ($p=0,0001-0,0004$). Емкость клеточных мембран оказалась ниже в группе пациенток, перенесших COVID-19, по сравнению с контролем ($p<0,00001$) (табл. 1). Известно, что деформируемость эритроцитов является одной из наиболее лабильных характеристик клеток красной крови, которая чувствительно реагирует на изменения практически любого метаболического процесса в эритроцитах и в целом всего организма [9]. Способность эритроцитов к деформации определяется внутренней вязкостью, вязкостно-эластичными свойствами мембраны и отношением объема клетки к ее площади. Упругие свойства мембраны определяют ее сопротивление к деформации, а вязкостные качества характеризуют резистентность скорости деформации. Цитоплазматическая вязкость эритроцитов существенно зависит от концентрации гемоглобина и его свойств [25]. Перенесенная коронавирусная инфекция оказалась ассоциированной с целым рядом механизмов, влияющих на способность эритроцитов к деформации. Так, L.K.M. Lam и соавт. связывают сниженную

деформируемость эритроцитов после перенесенного COVID-19 с гликопротеином S вируса SARS-CoV-2 и активированными компонентами комплемента C3b и C4d на поверхности клеток [26]. Однотипная реакция снижения способности клеток красной крови к деформации при осаждении C4d компонента комплемента на мембранах эритроцитов, связанная с избыточным поступлением ионов кальция в клетку, снижением фосфорилирования β -спектрина и повышением фосфорилирования полосы 3 (двух ключевых белков цитоскелета эритроцитов), была показана у пациентов с системной красной волчанкой и лиц, перенесших травму [27, 28]. Эти факторы могут увеличить толщину мембран эритроцитов, что ассоциировано со снижением ее емкости, выявленном в настоящем исследовании. Вероятно влияние и уровней иммуноглобулинов M и G к компонентам SARS-CoV-2, что косвенно подтверждают выявленные корреляции уровней этих белков с вязкоупругими показателями (табл. 2). Снижение способности эритроцитов к деформации с нарушением высвобождения АТФ и внутриэритроцитарного оксида азота ассоциировано со снижением доставки кислорода тканям [24, 25], включая волосные сосочки.

Рассмотрение электрических параметров эритроцитов у пациенток с алопецией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, выявило значительное снижение отрицательного

Таблица 2. Корреляции вязкоупругих параметров эритроцитов с уровнями антител к SARS-CoV-2
Table 2. Correlations of erythrocyte viscoelastic parameters with levels of antibodies to SARS-CoV-2

Параметры <i>Parameter</i>	Антитела Ig M к S и N белкам вируса SARS-CoV-2 (BAU/мл) <i>IgM antibodies to S and N proteins of SARS-CoV-2 virus (BAU/mL)</i>	Антитела IgG к RBD домену S 1 белка вируса SARS-CoV-2 (BAU/мл) <i>IgG antibodies to RBD domain of the S1 protein of SARS-CoV-2 virus (BAU/mL)</i>
Амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, м <i>Deformation amplitude at 10^6 Hz frequency, m</i>	-0,429 (0,0001)	-0,512 (0,0001)
Степень изменения амплитуды деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, % <i>Deformation amplitude variation at $0,5 \times 10^6$ Hz frequency, %</i>	-0,585 (0,0001)	-0,610 (0,0001)
Обобщенный показатель жесткости, Н/м <i>Generalized rigidity index, N/m</i>	0,422 (0,0001)	0,529 (0,0001)
Обобщенный показатель вязкости, Па·с <i>Generalized viscosity index, Pa·s</i>	0,440 (0,0001)	0,535 (0,0001)
Емкость клеточной мембраны, Ф <i>Capacity of cell membrane, F</i>	-0,456 (0,0001)	-0,416 (0,0001)
Скорость движения Er к электродам, мкм/сек <i>Velocity of Er movement to the electrodes, μm/sec</i>	-0,549 (0,0001)	-0,643 (0,0001)

поверхностного заряда клеток, что отражало сниженные уровни скорости движения эритроцитов к электродам и величины дипольного момента. Эритроциты пациенток, перенесших COVID-19, оказались более склонны к образованию агрегатов, чем клетки лиц группы сравнения ($p < 0,0001$). Положение равновесной частоты в клинической и контрольной группах было сопоставимо (табл. 1). Известно, что электрический заряд эритроцитов формируют сиаловые кислоты (60–90% заряда), некоторые виды α -карбоксильных групп и слабых основных групп [29]. Электрокинетические свойства мембраны эритроцитов зависят от взаимодействия белков, содержания АТФ и ионов, в первую очередь кальция [24]. Модификация интегральных белков и белков цитоскелета при изменении внутриклеточного уровня АТФ у пациентов, перенесших COVID-19, вызывает перераспределение поверхностного отрицательного заряда эритроцитов [30]. «Экранирование» поверхностного заряда

клеток красной крови у реконвалесцентов COVID-19, вероятно, связано с повышенным уровнем мембраносвязанных белков – IgG, компонентов комплемента C3b и C4d [31], фибриногена, С-реактивного белка, фактора Виллебранда [32], уровни которых повышены у пациенток с алопецией. L.K.M. Lam и соавт. обнаружили повышенную экспрессию Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) на поверхности эритроцитов пациентов с коронавирусной инфекцией, связывающего внеклеточную митохондриальную ДНК [33] и являющегося молекулой взаимодействия эритроцитов с нейтрофильными внеклеточными ловушками (NETs), благодаря которой возникает объемный тромб [34]. При этом H.M. Al-Kuraishy и соавт. установили значительное снижение поверхностного заряда эритроцитов [34].

При исследовании структуры мембраны эритроцитов у пациенток, перенесших COVID-19, было зарегистрировано повышение экспрессии фосфатидилсерина на их мембране [35],

Таблица 3. Уровни индекса деструкции эритроцитов и показателей поляризуемости у пациенток с алопецией, ассоциированной с COVID-19, и в группе сравнения (Me [25%; 75%])
Table 3. Values of erythrocyte destruction index and polarizability indices in patients with COVID-19-associated alopecia and in the comparison group (Me [25%; 75%])

Параметры <i>Parameters</i>	Группа сравнения, (n=52) <i>Comparison group (n=52)</i>	Группа пациенток с алопецией, перенесших COVID-19 (n=76) <i>Female patients with post-COVID-19 alopecia (n=76)</i>	p
Индекс деструкции Er на частоте 10^6 Гц, % <i>Er destruction index at 10^6 Hz, %</i>	0,08 [0,07;0,10]	3,3 [2,7;4,1]	0,001
Индекс деструкции Er на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, % <i>Er destruction index at $0,5 \times 10^6$ Hz, %</i>	0,06 [0,05;0,08]	2,9 [2,1;4,2]	0,003
Индекс деструкции Er на частоте $0,1 \times 10^6$ Гц, % <i>Er destruction index at $0,1 \times 10^6$ Hz, %</i>	0,05 [0,04;0,07]	1,6 [1,2;2,5]	0,043
Индекс деструкции Er на частоте $0,5 \times 10^5$ Гц, % <i>Er destruction index at $0,5 \times 10^5$ Hz, %</i>	0,1 [0,08;0,12]	1,8 [1,5;2,3]	0,067
Поляризуемость на частоте 10^6 Гц, m^3 <i>Polarizability at 10^6 Hz, m^3</i>	$6,35 \cdot 10^{-15}$ [$5,22 \cdot 10^{-15}$; $5,22 \cdot 10^{-15}$]	$4,51 \cdot 10^{-15}$ [$2,97 \cdot 10^{-15}$; $6,92 \cdot 10^{-15}$]	0,002
Поляризуемость на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, m^3 <i>Polarizability at $0,5 \times 10^6$ Hz, m^3</i>	$5,94 \cdot 10^{-15}$ [$4,8 \cdot 10^{-15}$; $8,31 \cdot 10^{-15}$]	$3,94 \cdot 10^{-15}$ [$2,72 \cdot 10^{-15}$; $6,17 \cdot 10^{-15}$]	0,0001
Поляризуемость на частоте $0,1 \times 10^6$ Гц, m^3 <i>Polarizability at $0,1 \times 10^6$ Hz, m^3</i>	$-5,64 \cdot 10^{-15}$ [$-3,92 \cdot 10^{-15}$; $-9,15 \cdot 10^{-15}$]	$-4,47 \cdot 10^{-15}$ [$-3,24 \cdot 10^{-15}$; $-6,49 \cdot 10^{-15}$]	0,077
Поляризуемость на частоте $0,05 \times 10^6$ Гц, m^3 <i>Polarizability at $0,05 \times 10^6$ Hz, m^3</i>	$-4,84 \cdot 10^{-15}$ [$-3,03 \cdot 10^{-15}$; $-8,88 \cdot 10^{-15}$]	$-5,34 \cdot 10^{-15}$ [$-3,16 \cdot 10^{-15}$; $-8,43 \cdot 10^{-15}$]	0,235
Относительная поляризуемость <i>Relative polarizability</i>	1,27 [0,88;1,51]	0,89 [0,46;1,16]	0,013

что может быть ассоциировано с изменением заряда клеток и показателя электропроводности, выявленное у больных алопецией [7]. Повышение внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} приводит к перемещению фосфатидилсерина на внешнюю мембрану эритроцита, что является основой для развития свертывания крови [24]. Данный фосфолипид, экспонированный на поверхности клеток крови, облегчает сборку теназного и протромбиназного комплексов, способствуя выработке тромбина. Уровень фосфатидилсерина на мембране эритроцитов у больных коронавирусной инфекцией коррелировал с содержанием маркера тромбообразования Д-димера [35].

Пациентки с алопецией, ассоциированной с COVID-19, имели эритроциты, склонные к гемолизу на различных частотах электрического поля. Избыточный лизис клеток был выявлен у 49 (64,5%) человек, при этом степень деструкции эритроцитов была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p=0,003-0,043$) (табл. 3).

W.L. Su и соавт. также зарегистрировали умеренный гемолиз на фоне воздействия активных форм кислорода у тяжелых больных коронавирусной инфекцией с низкой сатурацией. Авторы обнаружили повышение содержания свободного гема и утилизирующей его гемоксигеназы-1, что, возможно, является механизмом регрессирования продукции активных форм кислорода при увеличении высвобождения железа [36]. Полученные данные согласуются с результатами E. Nader и соавт., установившими избыточный лизис эритроцитов, ассоциированный с перенесенным COVID-19 [37]. Молекулы гема, образующиеся при гемолизе эритроцитов, могут вызвать образование ковалентно стабилизированных мультимеров глобина с внутримолекулярным сшиванием между α -глобиновыми цепями при образовании перекиси водорода [38]. Обнаруженное в клетках, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, снижение синтеза гемоксигеназы свидетельствует о высокой вероятности такого пути [39]. Повышение уровня свободного гемоглобина вследствие гемолиза коррелировало с площадью патологических изменений легких при компьютерной томографии [35]. A. Bouchla и соавт. подтвердили, что вирус SARS-CoV2 индуцирует окислительный стресс эритроцитов, увеличивает содержание внутриклеточного Ca^{2+} и хрупкость клеток в ответ на механическое воздействие с их последующим лизисом [35].

У пациенток с алопецией и в группе сравнения были проанализированы показатели поляризуемости на разных частотах электрического поля, которые отражают степень жизнеспособности клеток красной крови (табл. 3). Поляризуемость эритроцитов на высоких частотах 10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц и относительная поляризуемость оказались статистически ниже у пациенток с алопецией по сравнению с группой контроля ($p=0,0001-0,013$). Изменение уровней поляризуемости у пациентов, перенесших COVID-19, возможно, связано с активацией стрессового эритропоэза, в результате которого число поступивших в кровообращение эритроцитарных ядерных клеток-предшественников, по данным S. Shahbaz и соавт., достигало уровня 45% от числа мононуклеарных клеток периферической крови. С увеличением доли клеток-предшественников в кровообращении авторы связывают и более низкий уровень гемоглобина [40]. Снижение резистентности эритроцитов, отражаемое показателями поляризуемости, у реконвалесцентов COVID-19 может быть связано со снижением активности супероксиддисмутазы-1, одного из основных ферментов антиоксидантной защиты. В. Хи и соавт. показали, что уровень этого фермента отражал тяжесть заболевания и мог служить индикаторным белком прогрессирования коронави

русной инфекции [41]. Изменения в уровнях поляризуемости эритроцитов, вероятно, ассоциированы с избыточной продукцией везикул клетками красной крови с тканевым фактором, являющихся основой для свертывания крови [42].

Данные исследования параметров гемостаза в обследуемых группах представлены в табл. 4. При изучении гемостаза использованы тесты, позволяющие одновременно оценить состояние всех основных звеньев гемостаза и реологические свойства эритроцитов. Оценивалась активность внешней и внутренней систем свертывания крови, этап образования фибрина (тромбообразование), агрегация тромбоцитов и лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация, активность антитромбиновых систем и фибринолиза, наличие волчаночных антикоагулянтов (антифосфолипидных антител).

У пациенток с алопецией активность клеточного, первичного гемостаза была статистически значимо увеличена за счет повышения активности лейкоцитов по показателям теста лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации и активности фактора Виллебранда ($p<0,0001$). Суммарная агрегация была ускорена даже на фоне отмеченной тенденции к снижению активности тромбоцитов (в гемолизат-агрегационном тесте). Образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов участвует в развитии микроциркуляторных нарушений и нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) [34], стимулирует свертывание крови за счет презентации тканевого фактора и генерации запальных доз тромбина, участвует в развитии микротромбообразования. У пациенток клинической группы суммарная агрегация была частично компенсирована, возможно, за счет потребления активных тромбоцитов. Достоверное увеличение активности фактора Виллебранда отражает активацию, повреждение и пролиферацию эндотелия сосудистой стенки. Фактор Виллебранда накапливается субэндотелиально в тельцах Вейбеля-Палада и высвобождается в кровоток с дегрануляцией телец и одновременным освобождением ангиопоэтина [43]. Увеличение активности фактора Виллебранда у пациентов с алопецией имеет выраженный характер, отражает течение эндотелиита.

По уровню РКФМ установлено увеличение внутрисосудистого свертывания у пациенток с алопецией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией ($p<0,0001$). Отмечено незначительное потребление факторов фибринолиза в процессе внутрисосудистого лизиса фибрина по данным Хагеман-зависимого фибринолиза ($p=0,039$). Внутрисосудистое свертывание стимулировалось воспалительным процессом и статистически значимым увеличением уровня фибриногена ($p=0,004$). Выявлено влияние иммунных реакций по изменению активности волчаночных антикоагулянтов (антифосфолипидных антител) ($p<0,0001$), однако их участие не определяло течения процесса, укладывавшаяся в рамки неспецифического иммунного ответа. Показано, что появление антифосфолипидных антител у пациентов с COVID-19 ассоциировано с увеличением числа тромбоцитов, увеличением уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек NETs, с ухудшением респираторных нарушений [44].

В целом, активация гемостаза у больных алопецией, ассоциированной с COVID-19, имела компенсированный характер, что типично для течения воспалительного процесса. Не обнаружены признаки нарушений компенсаторных механизмов, характерных для диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Сосудистые и внутрисосудистые изменения, вероятно, связаны с развитием системного воспалительного процесса с преимущественным развитием эндотелиита и умеренным повышением риска тромбозов.

Таблица 4. Параметры гемостаза у пациенток с алопецией, ассоциированной с COVID-19, и в группе сравнения (Me [25%; 75%])
Table 4. Hemostasis parameters in patients with COVID-19-associated alopecia and in the comparison group (Me [25%; 75%])

Показатели гемостаза <i>Hemostasis parameters</i>	Группа сравнения, (n=52) <i>Comparison group (n=52)</i>	Группа пациенток с алопецией, перенесших COVID-19 (n=76) <i>Female patients with post-COVID-19 alopecia (n=76)</i>	p
Гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) 10 ² , сек <i>Hemolysate aggregation test (HAT) 10², sec</i>	16 [16; 17]	17 [16; 18]	0,128
Гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) 10 ⁶ , сек <i>Hemolysate aggregation test (HAT) 10⁶, sec</i>	44 [44; 47]	51 [47; 53]	0,05
Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА), сек <i>Leukocyte-platelet aggregation (LTA), sec</i>	8,2 [8,12; 9,3]	8 [7,8; 8,1]	0,0001
ЛТА физиол., сек <i>Physiol. LTA, sec</i>	7,8 [7,67; 9,35]	7,5 [7,3; 7,7]	0,0001
АКТ: А ² , % АСТ: А ² , %	46 [44; 46]	49 [49; 51]	0,0001
Максимальная свертывающая активность (МА), % <i>Maximum coagulation activity (MA), %</i>	100 [93; 103]	100 [93; 100]	0,033
Индекс инактивации тромбина (ИИТ) <i>Thrombin inactivation index (TII)</i>	2,1 [1,95; 2,51]	2,16 [2,02; 2,56]	0,562
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), сек <i>Activated partial thromboplastin time (APTT), sec</i>	40 [37,8; 42]	41 [37; 43]	0,544
Протромбиновый индекс, % <i>Prothrombin index, %</i>	100 [94; 100]	100 [93; 100]	0,667
Международное нормализованное отношение (МНО) <i>International normalized ratio (INR)</i>	1 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,08]	0,972
РКФМ, г/л <i>Soluble fibrin monomer complexes, g/L</i>	0,063 [0,051; 0,07]	0,08 [0,075; 0,09]	0,0001
Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), мин. <i>Hageman-dependent fibrinolysis (HDF), min.</i>	9 [8; 10]	12 [9; 17]	0,039
Фибриноген, г/л <i>Fibrinogen, g/L</i>	3,21 [2,55; 3,77]	3,77 [3,1; 4,66]	0,004
Фактор Виллебранда, % <i>Willebrand factor, %</i>	97,5 [95; 106]	177 [132; 207]	0,0001
Антитромбин III, % <i>Antithrombin III, %</i>	102,5 [88; 125]	103 [90; 122]	0,392
Волчаночный антикоагулянт, отн. ед. <i>Lupus anticoagulant, relative units</i>	0,95 [0,94; 0,99]	1,04 [1,0; 1,09]	0,0001

Заключение

Таким образом, проведенное исследование выявило выраженные изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациенток с алопецией, ассоциированной с COVID-19: снижение поверхностного заряда клеток с повышенной склонностью к образованию агрегатов, статистически значимое уменьшение способности к деформации на фоне повышенных обобщенных показателей вязкости и жесткости, преобладание незрелых клеток со сниженными показателями поляризуемости, с высокой готовностью к гемолизу, со значительно измененной структурой мембран эритроцитов, ассоциированной с их утолщением и повышенной способностью проводить электрический ток. У пациенток с алопецией, перенесших коронавирусную инфекцию, внутрисосудистые изменения свидетельствовали об активации клеточного гемостаза и свертывающей системы с развитием компенсированного внутрисосудистого свертывания и микротромбообразования. Изменения клеточного звена, эндотелия и лейкоцитов оказались доминирующими в активации гемостаза. В данном процессе принимали участие аутоантитела, но их роль не имела определяющего характера.

Выявленные изменения гемореологических параметров могут рассматриваться как один из патогенетических факторов развития алопеции, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, и должны учитываться при выборе терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fahmy D.H., El-Amawy H.S., El-Samony M.A., et al. COVID-19 and dermatology: a comprehensive guide for dermatologists. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(7):1388–94. Doi: 10.1111/jdv.16545.
2. Wollina U., Karadag A.S., Rowland-Payne C., et al. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol. Ther.* 2020;33(5):e13549. Doi: 10.1111/jdv.16545.
3. Seirafianpour F., Sodagar S., Pour Mohammad A., et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: a systematic review. *Dermatol. Ther.* 2020;33(6):e13986. Doi: 10.1111/dth.13986.
4. Nguyen B., Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD Int.* 2022;7:67–77. Doi: 10.1016/j.jdin.2022.02.006.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4» (утв. Министерством здравоохранения РФ 27 марта 2020 г). М., 2020. 68 с. [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf (дата обращения: 10.12.2022). [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 4" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on March 27, 2020). M., 2020. 68 p. [Electronic resource]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf (date of access: 10.12.2022).

- attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf (accessed 10.12.2022) (In Russ.)).
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7» (утв. Министерством здравоохранения РФ 23 июня 2020 г.). Москва, 2020. 166 с. [Электронный ресурс]. URL: https://medprint.ru/documents/user/MR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 10.12.2022). [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 7" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on June 23, 2020). Moscow, 2020. 166 p. [Electronic resource]. URL: https://medprint.ru/documents/user/MR_COVID-19_v7.pdf (date of access: 10.12.2022) (In Russ.)].
 7. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г. и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск, 2011. 172 с. [Generalov V.M., Kruchinina M.V., Duryanov A.G., et al. Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. Novosibirsk, 2011. 172 p. (In Russ.)].
 8. Клиническая лабораторная диагностика. Под ред. В.В. Долгова, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. М., 2016. 668 с. [Clinical laboratory diagnostics. Ed. by V.V. Dolgov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, 2016. 668 p. (In Russ.)].
 9. Chrétien B., Sassier M., Alexandre J., et al. Direct acting oral anticoagulants and alopecia: to go further with data mining in pharmacovigilance databases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020;76(8):1197–8. Doi: 10.1007/s00228-020-02891-3.
 10. Malkud S. Telogen Effluvium: A Review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9(9):WE01–3. Doi: 10.7860/JCDR/2015/15219.6492. [Epub 2015 Sep 1, PMID: 26500992, PMCID: PMC4606321].
 11. Headington J.T. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch. Dermatol.* 1993;129(3):356–63. Doi: 10.1001/archderm.129.3.356.
 12. Harrison S., Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin. J. Med.* 2009;76(6):361–7. Doi: 10.3949/ccjm.76a.08080.
 13. Moeinavziri M., Mansoori P., Holakooee K., et al. Iron status in diffuse telogen hair loss among women. *Acta Dermatovenereol. Croat.* 2009;17(4):279–84. [PMID: 20021982].
 14. Dababseh M.M.O., Sabaka P., Duraniková O., et al. Delayed Antibody Response in the Acute Phase of Infection Is Associated with a Lower Mental Component of Quality of Life in Survivors of Severe and Critical COVID-19. *J. Clin. Med.* 2024;13(7):1938. Doi: 10.3390/jcm13071938.
 15. Li Q., Wang Y., Sun Q., et al. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death Differ.* 2022;29(6):1107–22. Doi: 10.1038/s41418-022-01015-x.
 16. Lee J., Yousaf A., Fang W., Kolodney M.S. Male balding is a major risk factor for severe COVID-19. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(5):e353–4. Doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.062.
 17. Salazar Arenas M.A., Munoz Del Carpio-Toia A., Aybar Galdos J., Rodriguez-Morales A.J. Alopecia and severity of COVID-19: a cross-sectional study in Peru. *Infect. Med.* 2021;29(1):37–45.
 18. Wambier C.G., Vano-Galvan S., McCoy J., et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: the "Gabrin sign". *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):680–2. Doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.079.
 19. Torabi S., Mozdourian M., Rezazadeh R., et al. Androgenetic alopecia in women and men is not related to COVID-19 infection severity: a prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35(9):e553–6. Doi: 10.1111/jdv.17353.
 20. Baghani M., Pourani M.R., Nekooghadam S.M., et al. Androgenetic alopecia and COVID-19: Is there a clinical connection? *J. Cosmet. Dermatol.* 2022;21(2):420–5. Doi: 10.1111/jocd.14670.
 21. Ghafoor R., Ali S.M., Patil A., Goldust M. Association of androgenetic alopecia and severity of coronavirus disease 2019. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022;21(3):874–9. Doi: 10.1111/jocd.14683.
 22. Moravvej H., Pourani M.R., Baghani M., Abdollahimajid F. Androgenetic alopecia and COVID-19: A review of the hypothetical role of androgens. *Dermatol. Ther.* 2021;34(4):e15004. Doi: 10.1111/dth.15004.
 23. Bukovac D., Makše U. Comment on "Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19". *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;84(1):e51–2. Doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.087.
 24. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степная Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск, 2004. 202 с. [Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. Physiology and pathophysiology of the erythrocyte. Tomsk, 2004. 202 p. (In Russ.)].
 25. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. *Успехи физиологических наук.* 2001;32(3):66–78. [Zinchuk V.V. Erythrocyte deformability: physiological aspects. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2001;32(3):66–78 (In Russ.)].
 26. Lam L.K.M., Murphy S.J., Kuri-Cervantes L., et al. Erythrocytes Reveal Complement Activation in Patients with COVID-19. Preprint. medRxiv. 2020;2020.05.20.20104398. Doi: 10.1101/2020.05.20.20104398.
 27. Ghiran I.C., Zeidel M.L., Shevkopyas S.S., et al. Systemic lupus erythematosus serum deposits C4d on red blood cells, decreases red blood cell membrane deformability, and promotes nitric oxide production. *Arthr. Rheum.* 2011;63(2):503–12. Doi: 10.1002/art.30143.
 28. Muroya T., Kannan L., Ghiran I.C., et al. C4d deposits on the surface of RBCs in trauma patients and interferes with their function. *Crit. Care Med.* 2014;42(5):e364–72. Doi: 10.1097/CCM.0000000000000231.
 29. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. и др. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. 2010;3(73):334–54. [Borovskaya M.K., Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Koryakina L.B., Kuril'skaya T.E., Pivovarov Yu.I. Structural and functional characteristics of the erythrocyte membrane and its changes in pathologies of various genesis. *Bull. VSNЦ SO RAMN.* 2010;3(73):334–354 (In Russ.)].
 30. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Onohuean H., El-Saber Batiha G. COVID-19 and erythrocyte function: The roller coaster and danger. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2022;36. Doi: 10.1177/03946320221103151.
 31. Berzuini A., Bianco C., Paccapelo C., et al. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(6):766–8. Doi: 10.1182/blood.202006695.
 32. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb. Res.* 2022;212:51–7. Doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.016.
 33. Lam L.K.M., Murphy S., Kokkinaki D., et al. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. *Sci. Transl. Med.* 2021;13(616):eabj1008. Doi: 10.1126/scitranslmed.abj1008.
 34. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Hussaniy H.A., et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. *Int. Immunopharmacol.* 2022;104:108516. Doi: 10.1016/j.intimp.2021.108516.
 35. Bouchla A., Kriebardis A.G., Georgatzakou H.T., et al. Red Blood Cell Abnormalities as the Mirror of SARS-CoV-2 Disease Severity: A Pilot Study. *Front. Physiol.* 2022;12:825055. Doi: 10.3389/fphys.2021.825055.
 36. Su W.L., Lin C.P., Hang H.C., et al. Desaturation and heme oxygenation during COVID-19 infection: A potential prognostic factor of heme oxygenase-1. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021;54(1):113–6. Doi: 10.1016/j.jmii.2020.10.001.
 37. Nader E., Nougier C., Boisson C., et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2022;97(3):283–92. Doi: 10.1002/ajh.26440.

38. Vallelian F., Pimenova T., Pereira C.P., et al. The reaction of hydrogen peroxide with hemoglobin induces extensive alpha-globin crosslinking and impairs the interaction of hemoglobin with endogenous scavenger pathways. *Free Radic. Biol. Med.* 2008;45(8):1150–8. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.013.
39. Olgner D., Farahani E., Thyrsted J., et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate [published correction appears in *Nat Commun.* 2020;11(1):5419]. *Nat. Commun.* 2020;11(1):4938. Doi: 10.1038/s41467-020-18764-3.
40. Shahbaz S., Xu L., Osman M., et al. Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2. *Stem Cell Rep.* 2021;16(5):1165–81. Doi: 10.1016/j.stemcr.2021.04.001.
41. Xu B., Lei Y., Ren X., et al. SOD1 is a Possible Predictor of COVID-19 Progression as Revealed by Plasma Proteomics. *ACS Omega.* 2021;6(26):16826–36. Doi: 10.1021/acsomega.1c01375.
42. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J. Proteome Res.* 2020;19(11):4455–69. Doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00606.
43. Magro C.M., Mulvey J., Kubiak J., et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann. Diagn. Pathol.* 2021;50:151645. Doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645.
44. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A., et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv [Preprint]*. 2020:2020.06.15.20131607. Doi: 10.1101/2020.06.15.20131607.

Поступила 29.03.2023

Получены положительные рецензии 17.02.25

Принята в печать 24.02.25

Received 29.03.2023

Positive reviews received 17.02.25

Accepted 24.02.25

Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в написание статьи.

Contribution of the authors: all the authors have made an equivalent contribution to the writing of the article.

Информация об авторах:

Кручинина Маргарита Витальевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. Адрес: 630089 Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирский государственный медицинский университет. Адрес: 630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7 (913) 000-98-19; e-mail: kruchmargo@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-3823, SCOPUS ID 25646427600.

Позднякова Ольга Николаевна — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета. Адрес: 630091 Новосибирск, Красный проспект,

д. 52. тел.: +7 (913) 450-71-31; e-mail: pozdnyakova.o.n@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1389-1001.

Немчанинова Ольга Борисовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Новосибирский государственный медицинский университет. Адрес: 630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7 (913) 958-15-85; e-mail: obnemchaninova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5961-6980.

Громов Андрей Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. Адрес: 630089 Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; тел.: +7 (913) 451-27-20; e-mail: gromov.center@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9254-4192.

Кручинина Элина — ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета. Адрес: 630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7 (999) 451-98-71; e-mail: elinakruch@yandex.ru.

Information about the authors:

Margarita Vitalievna Kruchinina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Gastroenterology, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the FSBRI Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. Address: 175/1 Borisa Bogatkova St., 630089 Novosibirsk, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University. Address: 52 Krasny Prospekt, 630091 Novosibirsk, Russia; tel: +7 (913) 000-98-19; e-mail: kruchmargo@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-3823, SCOPUS ID 25646427600.

Olga Nikolaevna Pozdnyakova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University. Address: 52 Krasny Prospekt, 630091 Novosibirsk, Russia. tel: +7 (913) 450-71-31; e-mail: pozdnyakova.o.n@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1389-1001.

Olga Borisovna Nemchaninova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University. Address: 52 Krasny Prospekt, 630091 Novosibirsk, Russia; tel: +7 (913) 958-15-85; e-mail: obnemchaninova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5961-6980.

Andrey Alexandrovich Gromov — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head of the Thrombosis Prevention Center, Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the FSBRI Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. Address: 175/1 Borisa Bogatkova St., 630089 Novosibirsk, Russia; tel: +7 (913) 451-27-20; e-mail: gromov.center@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9254-4192.

Elina Kruchinina — Resident of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University. Address: 52 Krasny Prospekt, 630091 Novosibirsk, Russia; tel: +7 (999) 451-98-71; e-mail: elinakruch@yandex.ru.