

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Тиллакобиллов Исмоил Баходирович

Самаркандский государственный медицинский университет

Кафедра кожные и венерические болезни

Аннотация. *Очаговая алопеция клеточно-опосредованное аутоиммунное заболевание, характеризующиеся аутореактивными цитотоксическими Т-клетками распознающие ассоциированные с меланоцитами белки, такие как тирозиназа. В данном обзоре литературы приведены последние достижения в понимании этиопатогенеза и частоты встречаемости очаговой алопеции с упором на иммунобиологические и гормональные аспекты волосяных фолликулов (ВФ). ВФ – уникальный «миниорган» со своими трофическими, иммунными и гормональными микроокружениями. В анагенной волосяной луковицы имеется иммуносупрессивная среда, которая модулируется иммуносупрессивными факторами, известна как «иммунная привилегия волосяного фолликула». При развитии коллапса иммунных привилегий волосяного фолликула приводит к аутоиммунным реакциям против аутоантигенов волосяного фолликула. Причинами очаговой алопеции иногда является провокация вирусными инфекциями, такими как грипп что вызывает избыточное производство интерферонов (ИФН). ИФН- γ является одним из ключевых факторов, приводящих к снижению иммунных привилегий. В статье рассмотрено взаимодействие эндокринной, иммунной, трофической систем и волосяных фолликулов в этиопатогенезе очаговой алопеции.*

Ключевые слова: *очаговая алопеция, генетические исследования, аутоиммунные заболевания.*

Izoh. *O'chjqli alopesiya - bu tirozinaza kabi melanotsitlar bilan bog'langan oqsillarni taniydigan autoreaktiv sitotoksik T hujayralari bilan tavsiflangan hujayra vositachiligidagi autoimmun kasallik. Ushbu adabiyot sharhi soch follikulasining (SF) immunobiologik va gormonal jihatlariga e'tibor qaratgan holda o'cjoqli alopesiyaning etiopatogenezi va tarqalishini tushunishdagi so'nggi yutuqlarni umumlashtiradi. SF o'ziga xos trofik, immun va gormonal mikro muhitga ega noyob "mini-organ" dir. Anagen soch follikulasida "soch follikulasining immuniteti" deb nomlanuvchi immunosupressiv omillar ta'sirida modulyatsiya qilinadigan immunosupressiv muhit mavjud. Soch follikulasining immun imtiyozlarining qulashi rivojlanishi bilan bu soch follikulasining autoantigenlariga qarshi otoimmün reaksiyalarga olib keladi. Alopesiya isata sabablari ba'zan gripp kabi virusli infektsiyalar tufayli yuzaga keladi, bu esa interferonlarning (IFN) ortiqcha ishlab chiqarilishiga olib keladi. IFN- γ immunitet imtiyozlarining pasayishiga olib keladigan asosiy omillardan biridir. Maqolada alopesiya isata etiopatogenezida endokrin, immun, trofik tizimlar va soch follikularining o'zaro ta'siri ko'rib chiqiladi.*

Kalit so'zlar: *alopesiya isata, genetik tadqiqotlar, autoimmun kasalliklar.*

Annotation. *Alopecia areata is a cell-mediated autoimmune disease characterized by autoreactive cytotoxic T cells recognizing melanocyte-associated proteins such as tyrosinase. This literature review summarizes recent advances in understanding the etiopathogenesis and incidence of alopecia areata, with an emphasis on the immunobiological and hormonal aspects of the hair follicle (HF). The HF is a unique “mini-organ” with its own trophic, immune and hormonal microenvironments. The anagen hair follicle contains an immunosuppressive environment that is modulated by immunosuppressive factors, known as “hair follicle immune privilege.” With the development of collapse of the immune privileges of the hair follicle, it leads to autoimmune reactions against autoantigens of the hair follicle. Causes of alopecia areata are sometimes caused by viral infections such as influenza, which causes excess production of interferons (IFNs). IFN- γ is one of the key factors leading to a decrease in immune privileges. The article examines the interaction of the endocrine, immune, trophic systems and hair follicles in the etiopathogenesis of alopecia areata.*

Key words: *alopecia areata, genetic studies, autoimmune diseases.*

Введение

Клинические особенности. Очаговая алопеция (ОА) — относительно распространенное заболевание или аутоиммунный хронический дерматоз наследственной предрасположенностью, с которым сталкиваются дерматологи. Среди больных обращающихся в дерматологические клиники с ОА составляют примерно от 0,7% до 3,8% от всех пациентов [10, 12]. ОА в равной степени встречается среди мужчин и женщин [13]. Сообщается, что начало заболевания до 4-го десятилетия составляет 85,5% среди азиатского населения [12]. Наиболее частые нозологические формы: диффузная, гнездная и андрогенетическая алопеция. В структуре всех заболеваний волос нерубцующееся выпадение волос является наиболее частой причиной потери волос, поражающей до 40% людей в активном трудоспособном возрасте [1].

Облысению способствуют функциональные нарушения нервной системы, эндокринные заболевания, очаги хронической инфекции, изменения иммунного статуса, генетические факторы, нарушения периферической сосудистой системы и церебральных сосудов, дисбаланс микроэлементов, изменения реологических свойств крови и др. [3,7]

В зависимости от степени и характера выпадения волос при ОА можно описать как отдельные ограниченные участки; очаговый (ОА), при котором наблюдается частичная потеря волос на голове; тотальная алопеция (АТ), при которой теряется 100% волос на голове; или универсальная алопеция (АУ), при которой происходит 100% потеря всех волос на коже головы и тела [14]. Менее распространенные типы ОА включают ретикулярные участки выпадения волос; тип офияза – лентовидное выпадение волос в теменно-височно-затылочной области; обратный офияз (sisaiφo), редкое лентовидное выпадение волос в лобно-теменно-височной части головы; и диффузное истончение части или всей кожи головы [14]. Другой вариант, названный

«острая диффузная и тотальная алопеция», характеризуется острым выпадением волос на коже головы, обширными инфильтратами из эозинофилов вокруг волосяных фолликулов (ВФ), и с неблагоприятным прогнозом. Впервые он был описан Сато-Кавамурой и др. и считалось, что только страдают женщины [15], но Л. Лев описал, что в их исследованиях в серии случаев пострадали пациенты мужского пола [16].

Связь с другими аутоиммунными заболеваниями. ОА может быть связана с другими аутоиммунными заболеваниями, особенно с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, такими как тиреоидит Хашимото и болезнь Базедова. Распространенность заболеваний щитовидной железы у больных ОА колеблется от 8% до 28% [17]. Наличие аутоантител к щитовидной железе не коррелирует с тяжестью ОА [18], и лечение не оправдано. Витилиго, аутоиммунное заболевание кожи, поражающее меланоциты, также связано с ОА. Распространенность витилиго у пациентов с ОА составляет от 3% до 8% по сравнению с 1% в популяции США [19]. Эти ассоциации заболеваний предполагают связь между аутоиммунитетом и ОА.

Психиатрическая заболеваемость. ОА связана с психиатрической заболеваемостью, особенно тревогой и депрессией [20]. В исследовании 31 пациента с ОА Е.А.Колрон сообщили, что 74% пациентов были поставлены один или несколько психиатрических диагнозов на протяжении всей жизни на основании структурированных психиатрических анамнезов [21]. Особенно высоки были показатели распространенности большой депрессии (39%) и генерализованного тревожного расстройства (39%) в течение жизни [21]. Эти исследования показывают, что пациенты с ОА подвергаются повышенному риску развития тревоги и депрессии, и пациентам с ОА может быть оправдано направление к психиатру. Учитывая психоэмоциональный дискомфорт, который причиняет развитие гнездной алопеции, её можно отнести к социально-значимым заболеваниям. Рост тяжёлых форм, непредсказуемость течения диктуют необходимость дальнейшего изучения этиопатогенеза болезни [9].

Гистопатология. Требуется гораздо большее число наблюдений для того, чтобы дополнить гистологические и иммуногистохимические признаки гнездной алопеции, которые позволят дифференцировать ее от других видов нерубцовых алопеций, установить новые патогенетические процессы и разработать новые методы лечения [4]. Скопление мононуклеаров внутри и вокруг волосяных луковиц — так называемый «пчелиный рой» — наиболее характерное гистопатологическое изменение при ОА [22]. Это особенно заметно на острой стадии заболевания, и он состоит как из CD4+, так и из CD8+ клеток с высоким соотношением CD4+/CD8+ при клинически активном заболевании [13]. В хронической стадии наблюдается выраженная миниатюризация ВФ и уменьшение накопления клеток, но накопление CD8+ Т-клеток все еще наблюдается высокое содержание [24]. Ряд авторов анализируя небольшое количество биоптатов волосистой части головы у пациентов с ГА, обнаружили гистологическое разнообразие этого заболевания, что совпадает с данными других исследователей, а именно: эозинофилы в перибульбарном инфильтрате, трихомалация и утолщение стекловидной мембраны. Очевидно, что

требуется гораздо большее число наблюдений для того, чтобы дополнить гистологические и иммуногистохимические признаки, которые позволят дифференцировать ГА с другими видами нерубцовых алопеций, установить новые патогенетические процессы, разработать и применить эффективные методы лечения этого заболевания. [4,5].

Патогенез

Генетика. Генетика играет важную роль в патогенезе ОА. Например, монозиготные близнецы, перенесшие ОА после заражения эпидемическим паротитом, имели сходное начало заболевания и характер выпадения волос [25]. Сообщалось, что такие специфические аллели, как DQB1*03 и DRB1*1104, являются маркерами восприимчивости к ОА [26, 30]. Аллели HLA DRB1*1104 (HLA-DR11) и DQB1*0301 (HLA-DQ7) могут быть связаны с AT/AU [27]. Эти данные позволяют предположить, что начало и прогрессирование ОА ассоциированы со специфическими аллелями HLA класса II [28, 31]. Недавно Петухова и др. [42] провели полногеномное исследование ассоциаций (GWAS) для определения генетической архитектуры ОА в выборке из 1054 случаев ОА и 3278 контрольных групп, используя комбинацию массивов Иллмуна 610К и 550К. GWAS выявил 139 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые достоверно связаны с ОА ($P \leq 5 \times 10^{-7}$). Было идентифицировано несколько локусов восприимчивости к ОА, большинство из которых были сгруппированы в восьми геномных регионах и попадали в дискретные блоки неравновесия по сцеплению. К ним относятся локусы на хромосоме 2q33.2, содержащие CTLA4, хромосома 4q27, содержащая IL-2/IL-21, хромосома 6p21.32, содержащая HLA, хромосома 6q25.1, содержащая гены ULBP, хромосома 10p15.1, содержащая IL-2RA (CD25) и хромосома 12q13, содержащая Eos (IKZF4) и ERBB3. Один SNP находится на хромосоме 9q31.1 в синтаксине 17 (STX17), а другой — на хромосоме 11q13, выше пероксиредоксина 5 (PRDX5). Гены ULBP, кодирующие лиганды рецептора естественных клеток-киллеров NKG2D, расположены в кластере, связанном с MHC класса I, длиной 180 тысяч оснований на хромосоме человека 6q25.1. NKG2D экспрессируется на естественных киллерах (NK) и CD8+ Т-клетках и активируется ULBP. Роль рецептора, активирующего NK-клетки, NKG2D, в патогенезе ОА будет описана позже в этом обзоре.

Экзогенными предикторами болезни являются бактериально-вирусные инфекции, стресс, инсоляция и др. Их влияние усиливается при наличии у больного сопутствующих хронических и других мультифакториальных болезней (атопического дерматита, псориаза, аутоиммунного тиреоидита, витилиго и др.) Интерлейкин 1 (IL1) — провоспалительный цитокин, который продуцируется активированными нейтрофилами и макрофагами в очагах воспаления (в том числе в перифолликулярных зонах волосяных фолликулов при гнездной алопеции) [8,9].

Коллапс иммунитета волосяного фолликула. Одной из наиболее интригующих особенностей биологии волос является иммунная привилегия анагенной ВФ [23, 34], которая характеризуется иммуносупрессивной средой вокруг волосяной луковицы. Помимо анагенной ВФ, другие места иммунных привилегий включают переднюю

камеру глаза, части яичек и яичников, кору надпочечников, части центральной нервной системы, окруженные гематоэнцефалическим барьером, плаценту и защечную сумку хомяка [33,34]. Уникальное микроокружение этих иммунопривилегированных участков защищает органы от вредных иммунных реакций и потери функций. Например, тяжелое воспаление передней камеры глаза может привести к слепоте, а иммунная реакция в центральной нервной системе может вызвать серьезное повреждение головного мозга. Хотя волосы на голове и туловище не являются необходимыми для выживания человека, значительная потеря волос может быть смертельной для млекопитающих, таких как белые медведи, тюлени и северные олени [35]. Иммунная привилегия (IP) при ВФ поддерживается несколькими факторами, включая отсутствие главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I в проксимальной наружной корневой влагалище (ORS) и клетках матрикса.

HFIP присутствует во время анагена, но теряется во время фаз покоя (телогена) и регрессии (катагена) цикла роста волос. Считается, что коллапс HFIP способствует развитию ОА, при котором анагенные волосные луковицы, продуцирующие пигмент, подвергаются атаке воспалительных клеток [33]. МНС класса I сильно экспрессируется при поражениях ОА, что повышает вероятность того, что CD8⁺ Т-клетки реагируют на аутоантигены путем связывания с молекулами МНС класса I. Интерферон (IFN)- γ , ключевой цитокин, участвующий в патогенезе ОА, усиливает экспрессию МНС класса I в культивируемых HFIs *in vitro* [36]. Вирусные инфекции могут увеличивать выработку IFN- γ *in vivo*; сообщалось, что вирус свиного гриппа может вызвать или усугубить ОА [37].

Аутоантигены. Несколько исследований ОА показывают, что пептиды, связанные с меланогенезом, экспрессируемые меланин-продуцирующими анагенными ВФ, являются ключевыми аутоантигенами, на которые нацелены аутореактивные цитотоксические Т-клетки [38, 39]. Возможное участие аутоантигенов, связанных с меланогенезом, в ОА было предположено следующими наблюдениями: отсутствие белых/серых ВФ при ОА; отрастающие стержни волос обычно белые, за которыми следует репигментация, ассоциация с витилиго и внезапное начало молниеносной ОА, поражающей преимущественно пигментированные ВФ (ночная седина). Возможными мишенями ОА являются фолликулярные меланоциты. Действительно, в фолликулярных меланоцитах при ОА обнаруживают как гистологические, так и ультраструктурные аномалии [30]. Используя модель переноса эксплантата скальпа человека/мыши SCID, А.Гилхар продемонстрировали, что эпитопы Т-клеток, ассоциированные с меланоцитами, способны функционировать как аутоантигены и приводить к образованию ОА в трансплантатах кожи головы человека [39]. HLA-A2-рестриктированные меланоцитами пептиды могут активировать Т-клетки для переноса АК в аутологичные кожные трансплантаты скальпа у мышей SCID, указывая на то, что аутоантигены, ассоциированные с меланоцитами, могут быть патогенными.

«Рой пчел» связан с цитокинами Th1, хемокинами и хемотаксисом. Уникальной гистопатологической особенностью острой стадии ОА является плотное скопление лимфоцитов вокруг волосяных луковиц — так называемый «пчелиный рой», — возникающее в результате распада HFIP при воздействии аутоантигенов, приводящее к накоплению аутореактивных Т-клетки [22]. Мононуклерные клетки, которые накапливаются внутри и вокруг пораженной волосяной луковицы, состоят на 60–80% из CD4+ Т-клеток, на 20–40% из CD8+ Т-клеток и NK-клеток [23, 41]. IFN- γ , представитель цитокинов Th1, заметно экспрессируется в поражениях ОА и может вызывать коллапс HFIP за счет повышения экспрессии МНС класса I [32]. Аутоиммунное выпадение волос, сходное с ОА, можно воспроизвести у мышей С3Н/HeJ путем введения IFN- γ , который индуцирует фолликулярную экспрессию МНС классов I и II [43]. В нескольких исследованиях изучалась экспрессия хемокинов и их рецепторов в ОА. Например, при поражениях ОА повышается экспрессия хемокинов Th1 CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 [44, 45]. Сывороточный CXCL9 повышен у пациентов с ОА, и его уровень коррелирует с активностью заболевания [46]. Транскрипционное профилирование показало, что CXCL10 значительно активируется при поражениях ОА по сравнению с кожей без поражений [47]. Наше исследование показало, что доли клеток CXCR3+ CD4+ Th1 и клеток CXCR3+ CD8+ Tc1 значительно увеличены в РВМС пациентов с ОА [11]. CD8+ Т-клетки можно дифференцировать на два эффекторных фенотипа: Tc1 и Tc2, которые секретируют разные цитокины [48, 50]. CD8+ Т-клетки, которые секретируют IFN- γ , но не IL-4 и IL-5, известны как CD8+ цитотоксические Т-клетки I типа (Tc1), тогда как те, которые секретируют IL-4 и IL-5, но не IFN- γ , относятся к CD8+ типа II. цитотоксические Т (Tc2) клетки. Клетки Tc1 убивают мишени опухоли посредством перфоринового или Fas-опосредованного механизма, тогда как клетки Tc2 в основном используют перфориновый путь [51]. Клетки Tc1 участвуют в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как экспериментальный аутоиммунный тиреоидит [52]. В острой фазе ОА доля MAGE-A3 специфических, IFN- γ -продуцирующих Т-клеток в РВМС увеличивается [11]. Следовательно, повышенное количество клеток CXCR3+ CD8+ Tc1 может способствовать клеточно-опосредованным аутоиммунным реакциям при ОА. Кроме того, мы продемонстрировали, что свежeweделенные CD4+ и CD8+ Т-клетки от пациентов с ОА проявляют сильную хемотаксическую активность в отношении CXCL10 с использованием анализа хемотаксиса в реальном времени [24]. Хемотаксическая активность Т-клеток может быть результатом активации. Учитывая накопление лимфоцитов в острой фазе ОА, наши результаты хемотаксиса Т-клеток согласуются с гистопатологическими данными ОА в острой фазе [24]. При проведении морфометрического анализа корней депилированных волос исследователи выяснили, что при всех изучаемых нерубцовых алопециях изменений со стороны диаметров волосяной сумки и луковицы не выявлено. В основном регистрировали увеличение длины волосяной сумки и луковицы. Общим признаком изучаемых нерубцовых алопеций является увеличение данных размеров в

височных областях волосистой части головы, отличием – увеличение длины волосяной сумки в затылочной области при гнездной алопеции (2).

NKG2D при очаговой алопеции. NKG2D экспрессируется не только в НК-клетках, но также в CD8⁺ и гамма-дельта-Т-клетках [53, 54]. NKG2D распознает белки MICA и MICB, связанные с цепью MHC класса I, на клетках-мишенях. NKG2D также распознает поверхностные гликопротеины, которые связывают белки UL16 цитомегаловируса человека (ULBP), от ULBP1 до ULBP6 (всего восемь человеческих лигандов), которые стимулируют иммунные клетки атаковать клетки-мишени [55]. НК-клетки в последнее время стали предметом исследований ОА. Отсутствие или низкая экспрессия MHC класса I у HF поднимает вопрос о том, как поддерживается самодискриминация и самоотолерантность [66]. Поскольку НК-клетки распознают и элиминируют клетки с отсутствующей или низкой экспрессией MHC класса I [37, 57, 59], примечательно, что очень мало НК-клеток собираются вокруг отрицательных по MHC класса I анагенных HF человека [60]. Как и в других здоровых тканях, анагенные HF человека *in situ* лишены экспрессии MICA [41, 46, 63], что может объяснить, почему нормальные HF не подвергаются атаке НК-клеток. Однако при поражениях ОА инфильтрирующие CD56⁺ НК-клетки и CD8⁺ Т-клетки заметно экспрессируют NKG2D, а проксимальный ORS сильно экспрессирует MICA, таким образом, инфильтрирующие NKG2D⁺ клетки атакуют MICA-положительные HF [41]. По сравнению с контрольной группой и пациентами с другими хроническими воспалительными заболеваниями кожи, такими как atopический дерматит, CD56⁺ НК-клетки и CD8⁺ Т-клетки пациентов с ОА имеют повышенную экспрессию NKG2D. Кроме того, процент НК-клеток, которые не экспрессируют ингибирующие НК-клетки KIR2DL2 и KIR2DL3, значительно увеличивается у пациентов с ОА по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [41]. Недавнее исследование 20 семей с ОА из США и Израиля выявило гены, которые могут быть связаны с ОА и другими аутоиммунными заболеваниями, например гены ULBP, которые кодируют лиганды для активации NKG2D [53]. Таким образом, иммунопривилегированные MHC-негативные HF класса I защищены от атаки НК-клеток с помощью MICA-негативного ORS, низкой экспрессии NKG2D на НК-клетках и ингибирующих KIR. Однако коллапс HFIP приводит к атаке NKG2D⁺ НК-клеток, а аутореактивные NKG2D⁺ CD8⁺ Т-клетки распознают аутоантигены, что приводит к апоптотическим реакциям и выпадению волос при ОА.

Гормон стресса и очаговая алопеция. Чтобы поддерживать гомеостаз, кожа должна реагировать на стрессоры, такие как ультрафиолетовый свет, механические повреждения, химические и биологические воздействия. Эмоциональный стресс также может нарушать гомеостаз кожи. Компоненты гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (HPA) присутствуют в коже и участвуют в локальном ответе на стресс [64]. Кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) является частью оси HPA и является ключевым гормоном, индуцируемым стрессом, который присутствует при сердечной недостаточности человека. В частности, рецепторы CRH и CRH-1 (CRH-R1) экспрессируются по всему ORS [65,73], а транскрипция генов CRH и CRH-

R1 происходит в волосяной луковице человека. ВЧ человека имеет полностью функциональный периферический эквивалент оси НРА, который может участвовать в стрессовой реакции кожи [66]. HFs органной культуры человека секретируют кортизол в ответ на CRH и обладают системами обратной связи [66,74]. В клиническом отчете с использованием гибридизации *in situ* исследовалась экспрессия рецептора CRH у трех пациентов с ОА, которые пережили значительный эмоциональный стресс перед выпадением волос. Кожа пораженных участков кожи головы всех трех пациентов демонстрировала интенсивный сигнал CRH-2 β . Образцы из непораженных участков кожи головы тех же пациентов или здоровых людей показали лишь слабый фоновый сигнал для рецептора [67,69]. Экспрессия CRH, АСТН и β -MSH была значительно увеличена в эпидермисе, ВФ и сальных железах образцов пациентов с ОА по сравнению с образцами здоровых людей. элементы управления. Эти результаты позволяют предположить наличие активной нейрогенной системы и локальной активности НРА при поражениях ОА [67,70]. Иммунная активация влияет не только на экспрессию CRH, но и на активность НРА [68, 67]. Активность центральной и периферической НРА в базальных и стрессовых условиях исследовали на нормальных и пораженных ОА мышцах СЗН/HeJ [71,75]. В ответ на психологический стресс у нормальных мышечей наблюдалось заметное повышение уровня кортикостерона в плазме, тогда как у мышечей, пораженных ОА, не наблюдалось значительных изменений в уровнях кортикостерона, что позволяет предположить, что мышечей, пораженные ОА, имеют притупленную реакцию на острый физиологический стресс. В заключение, эмоциональный стресс может повлиять на пациентов с ОА из-за притупленного ответа кортикостерона на гормоны и иммунологических повреждений, а изменение активности НРА может возникнуть как следствие иммунного ответа, связанного с ОА.

Заключение ВФ представляет собой динамичный «миниорган» с уникальным иммунным и гормональным микроокружением. Иммунная привилегированность является наиболее интригующей особенностью иммунологии HF, которая характеризуется подавлением МНС класса I. Коллапс HFIP индуцируется определенными факторами окружающей среды, такими как вирусные инфекции, и включает выработку хемокина Th1/Tc1, CXCL10, в HFs, который привлекает клетки Th1 и Tc1 к волосяным луковицам. Следовательно, аутоантигены HF распознаются аутореактивными цитотоксическими Т-клетками. Активность НРА при СН связывает иммунные и гормональные аспекты СН. Экологический стресс может влиять как на иммунную, так и на гормональную микросреду больных с СН и приводить к развитию ОА. Пациенты с ОА могут иметь притупленную реакцию на острый физиологический стрессор, что приводит к снижению экспрессии глюкокортикоидов. Недавние достижения в понимании патогенеза ОА могут привести в будущем к разработке новых методов лечения ОА. Таким образом, несмотря на многочисленные достижения в патоморфологическом исследовании волос, остается много проблем, решение которых позволит улучшить качество диагностики и дифференциальной диагностики различных видов алопеций, в том числе и очаговой.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА.

1. Беречикидзе Т. Т. Клинико-патогенетический подход к терапии нерубцовых алопеций // Автореф. канд. дисс. М. – 2014.
2. Кашутин С. Л. и др. Морфологическая характеристика эпидермиса и дермы при диффузной, андрогенетической и гнездовой алопециях // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – Т. 21. – №. 2. – С. 106-109.
3. Таха Т. В., Нажмутдинова Д. К. Клеточные технологии в косметологии и дерматологии // РМЖ. – 2013. – Т. 21. – №. 22. – С. 1092-1094.
4. Тихоновская И. В., Лесничая О. В. Патоморфологические проявления гнездовой алопеции // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16. – №. 1. – С. 80-87.
5. Теддер Е. И. и др. СТРУКТУРНЫЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭПИДЕРМИСА И ДЕРМЫ ПРИ СЕБОРЕЙНОМ ДЕРМАТИТЕ И СЕБОРЕЙНОЙ АЛОПЕЦИИ // Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26. – №. 3. – С. 23-26.
6. Теддер Е. И. и др. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕРМЫ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ ПРИ НЕРУБЦОВЫХ АЛОПЕЦИЯХ // Дерматология в России. – 2018. – №. S1. – С. 156-156.
7. Нажмутдинова Д. К., Таха Т. В. Алопеция: диагностика и лечение // Медицинский совет. – 2010. – №. 5-6. – С. 87-91.
8. Нефедова Е. Д. Прогнозирование течения гнездовой алопеции // Вестник эстетической медицины. – 2011. – Т. 10. – №. 4. – С. 65-72.
9. Нефёдова Е. Д. Гнездовая алопеция: клинико-генетические предикторы тяжёлого течения заболевания : дис. – Гос. науч. центр дерматовенерологии и косметологии, 2011.
10. ХАЙРУТДИНОВ В. Р. и др. Современные подходы к терапии алопеций // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №. 9. – С. 4-8.
11. V.K.Sharma, G.Dawn, and B. Kumar, “Profile of alopecia areata in Northern India,” International Journal of Dermatology, vol. 35, no. 1, pp. 22–27, 1996.
12. You H. R., Kim S. J. Factors associated with severity of alopecia areata // Annals of dermatology. – 2017. – Т. 29. – №. 5. – С. 565-570.
13. Strazzulla L. C. et al. Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2018. – Т. 78. – №. 1. – С. 1-12.
14. A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang, K. J. McElwee, and J. Shapiro, “Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis,” Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 62, no. 2, pp. 177–188, 2010.
15. Alessandrini A. et al. Alopecia areata incognita and diffuse alopecia areata: clinical, trichoscopic, histopathological, and therapeutic features of a 5-year study // Dermatology Practical & Conceptual. – 2019. – Т. 9. – №. 4. – С. 272.

16. B.-L. Lew, M.-K. Shin, and W.-Y. Sim, "Acute diffuse and total alopecia: a new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 60, no. 1, pp. 85–93, 2009.
17. H. Seyrafi, M. Akhiani, H. Abbasi, S. Mirpour, and A. Gholamrezanezhad, "Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients," *BMC Dermatology*, vol. 5, article 11, 2005.
18. E. Kasumagirc-Halilovic, "Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata," *Acta Dermatovenerologica Croatica*, vol. 16, pp. 123–125, 2008.
19. M. Hordinsky and M. Ericson, "Autoimmunity: alopecia areata," *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, vol. 9, no. 1, pp. 73–78, 2004.
20. S. Ruiz-Doblado, A. Carrizosa, and M. J. Garcia-Hernandez, "Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness," *International Journal of Dermatology*, vol. 42, no. 6, pp. 434–437, 2003.
21. E. A. Colron, M. K. Popkin, A. L. Callies, N. J. Dessert, and M. K. Hordinsky, "Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata," *Comprehensive Psychiatry*, vol. 32, no. 3, pp. 245–251, 1991.
22. D. Weedon, "Diseases of cutaneous appendages," in *Weedon's Skin Pathology*, D. Weedon, Ed., Churchill Livingstone, London, UK, 2002.
23. Miteva M. et al. Histopathologic features of alopecia areata incognito: a review of 46 cases // *Journal of cutaneous pathology*. – 2012. – T. 39. – №. 6. – C. 596-602.
24. T. Ito, H. Hashizume, T. Shimauchi et al., "CXCL10 produced from hair follicles induces Th1 and Tc1 cell infiltration in the acute phase of alopecia areata followed by sustained Tc1 accumulation in the chronic phase," *Journal of Dermatological Science*, vol. 69, pp. 140–147, 2013.
25. L. Stankler, "Synchronous alopecia areata in two siblings: a possible viral aetiology," *Lancet*, vol. 1, no. 8129, pp. 1303–1304, 1979.
26. Jang Y. H. et al. Long-term prognosis of alopecia totalis and alopecia universalis: a longitudinal study with more than 10 years of follow-up: better than reported // *Dermatology*. – 2017. – T. 233. – №. 2-3. – C. 250-256.
27. Burroway B., Griggs J., Tosti A. Alopecia totalis and universalis long-term outcomes: a review // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – T. 34. – №. 4. – C. 709-715.
28. Vañó-Galván S. et al. Alopecia areata totalis and universalis: a multicenter review of 132 patients in Spain // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2017. – T. 31. – №. 3. – C. 550-556.
29. E. A. Welsh, H. H. Clark, S. Z. Epstein, J. D. Reveille, and M. Duvic, "Human leukocyte Antigen-DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 103, no. 6, pp. 758–763, 1994.
30. Lyakhovitsky A. et al. Late-onset alopecia areata: a retrospective cohort study // *Dermatology*. – 2018. – T. 233. – №. 4. – C. 289-294.

31. L. E. King Jr., K. J. McElwee, and J. P. Sundberg, "Alopecia areata," *Current Directions in Autoimmunity*, vol. 10, pp. 280–312, 2008.
32. Uchiyama M. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2012. – T. 67. – №. 6. – C. 1163-1173.
33. R. Paus, B. J. Nickoloff, and T. Ito, "A 'hairy' privilege," *Trends in Immunology*, vol. 26, no. 1, pp. 32–40, 2005.
34. T. Ito, K. Meyer, N. Ito, and R. Paus, "Immune privilege and the skin," *Current Directions in Autoimmunity*, vol. 10, pp. 27–52, 2008.
35. T. Ito, "Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions," *Journal of Dermatological Science*, vol. 60, no. 2, pp. 67–73, 2010.
36. T. Ito, N. Ito, M. Saathoff, A. Bettermann, M. Takigawa, and R. Paus, "Interferon- γ is a potent inducer of catagen-like changes in cultured human anagen hair follicles," *British Journal of Dermatology*, vol. 152, no. 4, pp. 623–631, 2005.
37. T. Ito and Y. Tokura, "Alopecia areata triggered or exacerbated by swine flu virus infection," *Journal of Dermatology*, vol. 39, pp. 863–864, 2012.
38. Uzuncakmak T. K. et al. Demographic and clinical features of 1,641 patients with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis: a single-center retrospective study // *Skin Appendage Disorders*. – 2021. – T. 7. – №. 1. – C. 8-12.
39. A. Gilhar, M. Landau, B. Assy, R. Shalaginov, S. Serafimovich, and R. S. Kalish, "Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdcacid mice," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 117, no. 6, pp. 1357–1362, 2001.
40. D. J. Tobin, D. A. Fenton, and M. D. Kendall, "Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 94, no. 6, pp. 803–807, 1990.
41. Gilhar A. et al. Frontiers in alopecia areata pathobiology research // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – T. 144. – №. 6. – C. 1478-1489.
42. E. Arca, U. Musëabak, A. Akar, A. H. Erbil, and H. B. Tasëtan, "Interferon-gamma in alopecia areata," *European Journal of Dermatology*, vol. 14, no. 1, pp. 33–36, 2004.
43. A. Gilhar, Y. Kam, B. Assy, and R. S. Kalish, "Alopecia areata induced in C3H/HeJ mice by interferon-gamma: evidence for loss of immune privilege," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 124, no. 1, pp. 288–289, 2005.
44. McElwee K. J. et al. What causes alopecia areata? Section Editors: Ralf Paus, Manchester/Lübeck and Raymond Cho, San Francisco // *Experimental dermatology*. – 2013. – T. 22. – №. 9. – C. 609-626.
45. A. Gilhar, M. Landau, B. Assy et al., "Transfer of alopecia areata in the human scalp graft/Prkdcacid (SCID) mouse system is characterized by a TH1 response," *Clinical Immunology*, vol. 106, no. 3, pp. 181–187, 2003. 6 *Clinical and Developmental Immunology*

46. Y. Kuwano, M. Fujimoto, R. Watanabe et al., "Serum chemokine profiles in patients with alopecia areata," *British Journal of Dermatology*, vol. 157, no. 3, pp. 466–473, 2007.
47. R. D. Subramanya, A. B. Coda, and A. A. Sinha, "Transcriptional profiling in alopecia areata defines immune and cell cycle control related genes within disease-specific signatures," *Genomics*, vol. 96, no. 3, pp. 146–153, 2010.
48. T. R. Mosmann, L. Li, and S. Sad, "Functions of CD8 T cell subsets secreting different cytokine patterns," *Seminars in Immunology*, vol. 9, no. 2, pp. 87–92, 1997.
49. Ito T., Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata // *Experimental dermatology*. – 2014. – T. 23. – №. 11. – C. 787-791. 50. Wang E. H. C. et al. Identification of autoantigen epitopes in alopecia areata // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2016. – T. 136. – №. 8. – C. 1617-1626.
51. Y. Yu, H. I. Cho, D. Wang et al., "Adoptive transfer of Tc1 or Tc17 cells elicits antitumor immunity against established melanoma through distinct mechanisms," *The Journal of Immunology*, vol. 190, pp. 1873–1881, 2013.
52. M.-P. Brazillet, F. Batteux, O. Abehsira-Amar, F. Nicoletti, and J. Charreire, "Induction of experimental autoimmune thyroiditis by heat-denatured porcine thyroglobulin: a Tc1-mediated disease," *European Journal of Immunology*, vol. 29, no. 4, pp. 1342–1352, 1999.
53. B. Zafirova, F. M. Wensveen, M. Gulin, and B. Polirc, "Regulation of immune cell function and differentiation by the NKG2D receptor," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 68, no. 21, pp. 3519–3529, 2011.
54. D. H. Raulet, S. Gasser, B. G. Gowen, W. Deng, and H. Jung, "Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor," *Annual Review of Immunology*, vol. 31, pp. 413–441, 2013.
55. Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2013. – T. 2013.
56. T. Boehm, "Quality control in self/nonself discrimination," *Cell*, vol. 125, no. 5, pp. 845–858, 2006.
57. W. M. Yokoyama and S. Kim, "Licensing of natural killer cells by self-major histocompatibility complex class I," *Immunological Reviews*, vol. 214, no. 1, pp. 143–154, 2006.
58. Gonzalez S. et al. Conceptual aspects of self and nonself discrimination // *Self Nonself*. – 2011. – T. 2. – №. 1. – C. 19.
59. Y. T. Bryceson, M. E. March, H.-G. Ljunggren, and E. O. Long, "Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells," *Immunological Reviews*, vol. 214, no. 1, pp. 73–91, 2006.
60. Bertolini M. et al. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata // *Experimental dermatology*. – 2020. – T. 29. – №. 8. – C. 703-725.
61. L. Deng and R. A. Mariuzza, "Structural basis for recognition of MHC and MHC-like ligands by natural killer cell receptors," *Seminars in Immunology*, vol. 18, no. 3, pp. 159–166, 2006.

62. V. Groh, A. Steinle, S. Bauer, and T. Spies, "Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial $\gamma\delta$ T cells," *Science*, vol. 279, no. 5357, pp. 1737–1740, 1998.
63. V. Groh, R. Rhinehart, H. Secrist, S. Bauer, K. H. Grabstein, and T. Spies, "Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived $\gamma\delta$ T cells of MICA and MICB," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 96, no. 12, pp. 6879–6884, 1999.
64. A. Slominski, J. Wortsman, T. Luger, R. Paus, and S. Solomon, "Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress," *Physiological Reviews*, vol. 80, no. 3, pp. 979–1020, 2000.
65. P. C. Arck, B. Handjiski, E. M. J. Peters et al., "Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways," *American Journal of Pathology*, vol. 162, no. 3, pp. 803–814, 2003.
66. N. Ito, T. Ito, A. Kromminga et al., "Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol," *FASEB Journal*, vol. 19, no. 10, pp. 1332–1334, 2005.
67. Uchiyama M. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2012. – T. 67. – №. 6. – C. 1163-1173.
68. H. S. Kim, D. H. Cho, H. J. Kim, J. Y. Lee, B. K. Cho, and H. J. Park, "Immunoreactivity of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and α -melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata," *Experimental Dermatology*, vol. 15, no. 7, pp. 515–522, 2006.
69. Vañó-Galván S. et al. Alopecia areata totalis and universalis: a multicenter review of 132 patients in Spain // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2017. – T. 31. – №. 3. – C. 550-556.
70. J. J. Jessop, K. Gale, and B. M. Bayer, "Enhancement of rat lymphocyte proliferation after prolonged exposure to stress," *Journal of Neuroimmunology*, vol. 16, no. 2, pp. 261–271, 1987.
71. Jang Y. H. et al. Long-term prognosis of alopecia totalis and alopecia universalis: a longitudinal study with more than 10 years of follow-up: better than reported // *Dermatology*. – 2017. – T. 233. – №. 2-3. – C. 250-256.
72. I. J. Elenkov and G. P. Chrousos, "Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease," *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 10, no. 9, pp. 359–368, 1999.
73. I. J. Elenkov and G. P. Chrousos, "Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 966, pp. 290–303, 2002.
74. Cho H. H. et al. Clinical characteristics and prognostic factors in early-onset alopecia totalis and alopecia universalis // *Journal of Korean medical science*. – 2012. – T. 27. – №. 7. – C. 799-802.



75. Sun J. et al. The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: review of preclinical drug screening approaches and results //Experimental dermatology. – 2008. – T. 17. – №. 10. – C. 793-805.