

6. Al-Fouzan A., Al-Arbash M., Fouad F. et al. // Eur. J. Immunogenet. — 1995. — Vol. 22, N 2. — P. 209—213.
7. Atzeni F., Turiel M., Capsoni F. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1051. — P. 559—569.
8. Betterle C., Caretto A., De Zio A. et al. // Dermatologica. — 1985. — Vol. 171, N 6. — P. 419—423.
9. Biondo M., Nasa Z., Marshall A. et al. // J. Immunol. — 2001. — Vol. 166, N 3. — P. 2090—2099.
10. Birol A., Kisa U., Kurtipek G.S. et al. // Int. J. Dermatol. — 2006. — Vol. 45, N 8. — P. 992—993.
11. Tu C.X., Gu J.S., Lin X.R. // J. Dermatol. Sci. — 2003. — Vol. 31, N 1. — P. 73—78.
12. Campanati A., Giuliadori K., Ganzetti G. // Am. J. Clin. Dermatol. — 2010. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 46—48.
13. Dell'anna M.L., Picardo M. // Pigment Cell Res. — 2006. — Vol. 19, N 5. — P. 406—411.
14. Feldmann M., Brennan F., Maini R. // Int. Rev. Immunol. — 1998. — Vol. 17, N 1—4. — P. 217—228.
15. Grimes P.E., Morris R., Avani-Aghajani E. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004. — Vol. 51, N 1. — P. 52—61.
16. Gupta S., Gollapudi S. // Autoimmun. Rev. — 2006. — Vol. 5, N 4. — P. 264—268.
17. Handa S., Kaur I. // J. Dermatol. — 1999. — Vol. 26, N 10. — P. 653—657.
18. Kemp E.H., Waterman E.A., Weetman A.P. // Expert. Rev. Mol. Med. — 2001. — Vol. 3, N 20. — P. 1—22.
19. Morelli J.G., Norris D.A. // J. Invest. Dermatol. — 1993. — Vol. 100, N 2, suppl. — P. 191S—195S.
20. Naughton G.K., Eisinger M., Bystryn J.C. // J. Exp. Med. — 1983. — Vol. 158, N 1. — P. 246—251.
21. Ongenaes K., Van Geel N., Naeyaert J. // Pigment. Cell Res. — 2003. — Vol. 16, N 2. — P. 90—100.
22. Rezaei N., Gavallas N.G., Weetman A.P., Kemp E.H. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2007. — Vol. 21, N 7. — P. 865—876.
23. Simon J.A., Burgos-Vargas R. // Dermatology. — 2008. — Vol. 216, N 3. — P. 234—235.
24. Yu H.S., Chang K.L., Yu C.L. et al. // J. Invest. Dermatol. — 1997. — Vol. 108, N 4. — P. 527—529.

Поступила 19.10.11

© Т. Т. БЕРЕЧИКИДЗЕ, К. М. ЛОМОНОСОВ, 2012
УДК 616.594.15-092:612.017.11-078.33

Цитокины в патогенезе гнездной алопеции

Т. Т. Беречикидзе, К. М. Ломоносов

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Подробно описаны цитокины и их роли в патогенезе аутоиммунных заболеваний человека. Авторы приводят данные собственных исследований по изучению уровня цитокинов (интерлейкины — ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли α) в сыворотке крови больных гнездной алопецией, учитывая форму и активность течения заболевания. На основании собственных данных и данных литературы проанализирована роль этих цитокинов в патогенезе гнездной алопеции, и обсуждены перспективы антицитокиновой терапии.

Ключевые слова: гнездная алопеция, цитокины, интерлейкин-1β, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли, антицитокиновая терапия

CONTRIBUTION OF CYTOKINES TO THE PATHOGENESIS OF ALOPECIA AREATA

T.T. Berechikidze, K.M. Lomonosov

Cytokines and their role in the pathogenesis of human autoimmune diseases are discussed. Serum cytokines (interleukins 1-beta, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha) were measured in patients with alopecia areata with different forms and activity of disease. Based on their findings and published data, the authors analyze the contribution of these cytokines to the pathogenesis of alopecia areata and discuss the prospects of anticytokine therapy.

Key words: alopecia areata, cytokines, IL-1-beta, IL-6, IL-8, IL -10, tumor necrosis factor, anticytokine therapy

Гнездная алопеция (ГА) — заболевание, характеризующееся выпадением волос на ограниченном участке или на всей поверхности кожного покрова без формирования рубцовой ткани в очагах поражения. Выделяют следующие формы ГА: локальную (очаговую), лентовидную (краевая, офиазис), субтотальную, тотальную и универсальную, сопровождающуюся поражением ногтей пластин [13, 15]. Заболеваемость ГА в популяции составляет 0,2%, среди дерматологических больных — 3—8% [26]. У

1,7% больных ГА может возникнуть лишь однократный эпизод заболевания на протяжении всей жизни, однако чаще она рецидивирует.

Существуют разные теории патогенеза ГА, однако большинство исследователей склоняются к аутоиммунной природе заболевания на основе выявления сочетаний ГА с аутоиммунными заболеваниями, изменений гуморального и клеточного звеньев иммунитета и др. Изучение различных органоспецифических аутоантител дало противоречивые ре-

Сведения об авторах:

Беречикидзе Т.Т. — аспирант; Ломоносов К.М. — д-р мед. наук, проф. (lamclinic@yandex.ru).

зультаты, что можно объяснить как сравнительной малочисленностью обследованных пациентов, так и различиями в методах обследования, используемых разными авторами. В сыворотке больных ГА выявлены антитела к микросомальным структурам щитовидной железы, гладким мышцам, париетальным клеткам желудка, а также антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор. Первые прямые указания на возможность аутоиммунных механизмов развития ГА получены в последние годы с появлением новых фактов наличия аутоантител к волосным фолликулам у 90—100% больных, причем значительно превышающих контрольные значения. Более того, обнаружены различные аутоантитела классов IgM и IgG к нескольким антигенам волосных фолликулов [6].

Нарушение механизмов, поддерживающих состояние аутоотолерантности, может быть обусловлено одновременным действием разнообразных факторов.

Считается, что антигены локализованные внутри органа, лишены тем самым контакта с иммунной системой и поэтому не могут индуцировать состояние иммунологической толерантности [8]. Любой фактор, вызывающий высвобождение таких антигенов из органа, создает возможность продукции аутоантител. Некоторые авторы [3, 4, 10, 11] считают, что волосные фолликулы обладают относительной иммунной привилегированностью, как и ткани камеры глаза, яичка, головного мозга. Они изолированы от системы иммунного распознавания. В случае выхода аутоантигенов за пределы тканей, обладающих иммунной привилегированностью, возможна выработка к ним аутоантител. Зона иммунной привилегированности вокруг волосного фолликула необходима для изолирования антигенов, образующихся при меланогенезе или других, связанных с анагеном процессах, от иммунного распознавания [6].

При изучении клеточного звена иммунитета также получены противоречивые результаты. Общее количество циркулирующих Т-клеток может быть как уменьшенным так и нормальным; содержание Т-супрессоров — пониженным, нормальным или повышенным. Выявляют и различные функциональные нарушения Т-лимфоцитов. Прямым доказательством аутоиммунного генеза ГА является обнаружение лимфоцитарных инфильтратов внутри волосного фолликула и вокруг него, а также скоплений клеток Лангерганса в периферической области. Попытки выявить антитела к компонентам фолликула в коже волосистой части головы не увенчались успехом. В активных очагах ГА обнаружена экспрессия HLA-DR-антигенов на эпителиальных клетках прекартикального матрикса и влагалища волоса, что рассматривается как механизм презентации клетками своих специфических поверхностных антигенов сенсibilизированным Т-лимфоцитам — индукторам [12, 13].

Таким образом, ГА принадлежит к группе органоспецифических аутоиммунных заболеваний, о чем свидетельствуют наследственная предрасположенность, повышенная частота обнаружения органоспецифических антител, нарушения Т-клеточной регуляции иммунного ответа с выработкой аутоантител к волосному фолликулу [11, 16, 21, 22].

Ведущую роль в патогенезе ГА играет иммунный ответ, развивающийся по Th1-типу, с образованием большого количества провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон (ИФН) γ и фактора некроза опухоли (ФНО) α . Дисбаланс провоспалительных и регуляторных цитокинов вызывает воспалительный процесс, лежащий в основе возникновения аутоиммунного заболевания. Имеется четкая взаимосвязь между распространенностью процесса и степенью тяжести ГА с дисбалансом провоспалительных и регуляторных цитокинов [17—19, 23].

Цель работы — изучение уровня цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО α) в сыворотке крови у больных ГА с учетом формы и активности процесса. Данные цитокины по своим структурным характеристикам и функциональным особенностям относят к группе основных провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α) и противовоспалительных (ИЛ-10).

Материалы и методы

Содержание цитокинов в сыворотке крови изучали у 40 больных ГА (17 мужчин и 23 женщины в возрасте от 19 до 60 лет), степень потери волос у больных оценивали с помощью критериев измерения показателей тяжести ГА на скальпе S0—S5, предложенных E. Olsen и соавт. [25]:

- 1-я (легкая) — локальное выпадение волос: S1 ($n = 26$);
- 2-я (средняя) — клинические формы в виде субтотальной алопеции, включая офикасис: S2—S4a ($n = 10$);
- 3-я (тяжелая) — потеря волос 96—99% (S4b), тотальная (100% отсутствие волос на волосистой части головы) и универсальная алопеция (100% отсутствие волос на голове, лице и туловище: S5 ($n = 4$)).

В течении болезни условно выделяли прогрессирующую, стационарную и регрессирующую стадии. У 17 больных (прогрессирующая стадия) наблюдали покраснение кожи головы, иногда сопровождающееся зудом, жжением, по периферии очагов волосы выпадали при слабом потягивании — зона "расшатанных" волос, у 18 (стационарная стадия) зона "расшатанных" волос определялась нечетко или не определялась вообще, у 5 (регрессирующая стадия) наблюдалось оживление фолликулярного аппарата, рост пушковых и терминальных пигментированных волос. Сопутствующих аутоиммунных заболеваний, таких как тиреоидит Хашимото, сахарный диабет, псориаз, атопический дерматит и др. отмечено не было. Больные не получали какой либо терапии в течение последних 2 мес. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, схожих по полу и возрасту с группой больных ГА.

Материалом для исследования служила сыворотка из венозной крови. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных ГА определяли иммуноферментным анализом в три этапа с использованием соответствующих моноклональных антител, иммобилизованных на поверхности лунок полистиролового планшета из наборов тест-систем "ИФА-БЕСТ". На 1-м этапе контрольные и исследуемые образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами (АТ). Связавшиеся с АТ рецепторные антагонисты к исследованным цитокинам выявляли при инкубации с конъюгатом АТ человека и пероксидазы хрена. Количество связанного конъюганта определяли цветной реакцией с использованием субстрата (пероксидаза хрена) и хромогена (тетраметилбензидин). После остановки реакции серной кислотой измеряли оптическую плотность растворов в лунках планшета при длине волны 450 нм. Концентрацию (в пг/мл) рецепторных антагонистов исследуемых цитокинов определяли по калибровочному графику, составленному согласно инструкции к наборам. Результаты представляли в качестве среднего значения. Для анализа статистических различий использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Содержание (в пг/мл) провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с различной формой и стадией гнездовой алопеции

Цитокин	Контроль (n = 20)	Степень тяжести заболевания			Стадия заболевания		
		легкая (n = 26)	средняя (n = 10)	тяжелая (n = 4)	прогрессирующая (n = 18)	стационарная (n = 17)	регрессирующая (n = 5)
ИЛ-1 β	3,7 \pm 1,8	15,3 \pm 3,9	23,4 \pm 4,3	39,3 \pm 15,7	29,1 \pm 11,8	19,2 \pm 7,6	14,2 \pm 3,6
ИЛ-6	2,1 \pm 0,9	6,5 \pm 1,8**	7,8 \pm 3,7**	10,6 \pm 4,6	7,4 \pm 3,1**	5,3 \pm 2,9	3,7 \pm 1,7
ИЛ-8	39,5 \pm 13,2	47,8 \pm 16,3*	63,5 \pm 14,7	79,8 \pm 19,7	67,8 \pm 17,8	58,4 \pm 15,2	48,4 \pm 14,6
ИЛ-10	6,1 \pm 0,5	3,39 \pm 0,4	3,53 \pm 1,6	3,49 \pm 1,5	3,2 \pm 1,9**	4,47 \pm 2,1**	5,5 \pm 2,6
ФНО α	9,7 \pm 3,7	16,4 \pm 4,8**	19,8 \pm 5,1**	31,5 \pm 6,2**	16,9 \pm 5,4**	12,7 \pm 4,5*	10,4 \pm 3,5

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Выявили, что у больных ГА содержание провоспалительных цитокинов прямо пропорционально тяжести процесса. Так, содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α в сыворотке крови при тяжелых формах ГА (тотальная и универсальная) были выше, чем при легкой (очаговая) и средней тяжести (субтотальная). Как отмечено ранее, в патогенезе ГА играет роль иммунный ответ, развивающийся по Th1-типу, с образованием большого количества провоспалительных цитокинов. В нормальных условиях их сверхпродукция препятствуют цитокины, продуцируемые клетками Th2-типа, главным образом ИЛ-10. В основе возникновения заболевания лежит воспалительный процесс, связанный с дисбалансом провоспалительных и регуляторных цитокинов. В стационарной стадии ГА сывороточная концентрация провоспалительных цитокинов имела тенденцию к понижению по сравнению с таковой у больных с прогрессирующей стадией, но была выше показателей контрольной группы. В то же время уровень противовоспалительного цитокина — ИЛ-10 имел тенденцию к повышению (см. таблицу). В стационарной стадии сохранялся дисбаланс цитокинов, хотя отметили тенденцию к снижению концентрации провоспалительных цитокинов по сравнению с таковой при прогрессирующей стадии процесса. По данным многих авторов [5, 6, 11] в стационарную стадию иммунный ответ переключается на гуморальное звено и протекает по Th2-типу, так как на первый план выступает повышение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (см. таблицу). В регрессирующей стадии отметили снижение содержания провоспалительных цитокинов, однако показатели продолжали превосходить аналогичные в контроле, концентрация противовоспалительного цитокина была сопоставима с контрольным значением.

Полученные нами результаты и данные литературы делают перспективным лечение с использованием антицитокиновых препаратов. Доказано, что глюкокортикостероиды ингибируют синтез различных цитокинов, например ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6. Глюкокортикостероиды остаются наиболее доступными среди иммуносупрессантов, они наиболее изучены, разработаны оптимальные варианты лечения (альтернирующие и комплексные методики, пульс-терапия), тактика и этапность их применения. Они особенно необходи-

мы при острой вспышке процесса, для подавления которого рекомендуют ударные дозы, а при обширных торпидных поражениях — мини-пульс-терапию.

Показанием к назначению глюкокортикостероидов внутрь может быть недавно возникшая ГА с поражением волосистой части головы не более 50% (при универсальной и длительно существующей ГА глюкокортикостероиды, как правило, неэффективны). Преднизолон назначают по 40 мг/сут в течение 6—8 нед с последующим постепенным снижением дозы в зависимости от состояния больного и динамики заболевания.

Некоторые авторы [14] относят внутриочаговые инъекции триамцинолона к первой линии терапии у взрослых пациентов с потерей волос менее 50%. При этом наиболее предпочтительной является концентрация 5 мг/мл, а максимальный объем препарата на одну процедуру составляет 3 мл. Побочные эффекты данного метода лечения включают транзиторную атрофию кожи и телеангиэктазии, которые могут быть предупреждены использованием минимальных объемов препарата и количества инъекций, а также исключением поверхностных (интраэпидермальных) инъекций. В случае отсутствия эффекта после 6 мес терапии лечение прекращают.

Также целесообразно применение местных глюкокортикостероидов в виде 2% крема флуоцинолона ацетонида 2 раза в сутки, который оказывал положительный эффект у 61% больных ГА и 0,05% крема бетаметазона дипропионата, который также оказался достаточно эффективным [1].

A. Tosti и соавт. [27] изучали эффективность 0,05% клобетазола пропионата в виде пены 2 раза в сутки 5 дней в неделю в течение 12 нед, применение которого приводило к возобновлению роста волос у 89% больных. Монотерапия топическими глюкокортикостероидами не всегда бывает достаточно эффективной [11].

Еще одним сильным антицитокиновым препаратом является циклоспорин А (сандимун-неорал). A. Gupta и соавт. [19] приводят наблюдение за 6 пациентами с ГА, получавшими циклоспорин А по 6 мг/кг в сутки; продолжительность болезни у них составляла в среднем 8 лет. У всех 6 пациентов была отмечена некоторая степень повторного отрастания волос. Косметически приемлемое отрастание волос было у 3 из 6 пациентов. С момента начала лечения и до момента появления реакции проходило от 2 до

4 нед. Болезнь рецидивировала через 3 мес после прекращения введения препарата. В отличие от цитостатиков и других иммуносупрессоров циклоспорин А не повреждает иммунные клетки, не вызывает лимфоцитоз, а действует на уровне цитокинов, нарушая, таким образом, кооперацию иммунокомпетентных клеток. Механизм реализации действия циклоспорина А при иммунозависимых дерматозах (в частности, при псориазе) связан с модуляцией кальциевых сигналов, подавлением фосфолипидного обмена, антагонистическим воздействием на мембранные клеточные рецепторы, ингибированием продукции лимфокинов, подавлением экспрессии тканевых антигенов II класса [17].

Также в лечении ГА с успехом применяли различные иммуномодуляторы (тимоген, циклоферон, левамизол), так как выявлено ингибирующее влияние иммуномодулятора (тимоген) на уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8 и ФНО α сыворотки крови у больных ГА. После терапии средняя концентрация этих цитокинов снизилась, за исключением ФНО α , который оставался высоким по сравнению с контролем, а средние показатели регуляторных цитокинов (трансформирующий ростовой фактор β — TGF- β и ИЛ-10) повысились по сравнению с исходным содержанием [7]. При лечении ГА у детей проводили циклофероном, выявлено снижение экспрессии ранних маркеров активации, оптимизации токсических реакций и коррекции содержания провоспалительных цитокинов [4]. Есть единичные сообщения об успешном применении препарата "Алефацепт" в лечении тяжелых форм ГА. "Алефацепт" представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного CD2-связывающего фрагмента антигена, который ассоциирован с функцией лейкоцитов LFA-3 человека, связанного с константным фрагментом (Fc) иммуноглобулина человека G1. Избирательно связывая CD2, этот белок способствует уменьшению количества Т-лимфоцитов с высоким содержанием CD2. "Алефацепт" нарушает взаимодействие LFA-3—CD2, которое играет важную роль в активировании Т-лимфоцитов [18, 20, 24].

Широко применяемые различные виды светолечения (ПУВА-терапия, лазеротерапия) также можно отнести к средствам, влияющим на содержание цитокинов [2, 9].

Таким образом, несмотря на многообразие имеющихся различных антицитокиновых средств, все они не дают стойкий терапевтический эффект, поэтому необходимы дальнейший поиск препаратов или апробация имеющихся давно известных методов, влияющих на главное звено патогенеза ГА. Такими методами в перспективе могут стать средства, селективно ингибирующие синтез и высвобождение медиаторов воспаления (пимекролимус и такролимус).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. — М.: Медицина; 2001. — С. 150—164.
2. *Верхогляд И. В.* Иммуноморфологическое обоснование патогенетического применения эксимерного лазера при гнездовой алопеции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2010.
3. *Галактионов В. Г.* Иммунология. — М.: Академия; 2004.
4. *Грязнова Т.В.* Оптимизация методов иммунокорректирующей терапии очаговой алопеции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2002.
5. *Диденко И. В.* Иммуноопосредованные аспекты патогенеза гнездовой алопеции и методы их реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов н/Д.; 2006.
6. *Костина С. В.* Патогенетический подход к коррекции иммунных нарушений у детей с очаговой алопецией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009.
7. *Кэйн К. Шу-Мей, Лио П. А., Стратигос А. Д., Джонсон Р. А.* Детская дерматология: Цветной атлас-справочник. — М.: Бином. Лаборатория знаний; 2011 — С. 209—212.
8. *Литвицкий П. Ф.* // *Вопр. практ. педиатр.* — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 62—69.
9. *Олисова О.Ю., Верхогляд И. В., Гастроверхова И.П.* // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* — 2010. — № 1. — С. 48—51.
10. *Ройт А., Рабсон А.* Основы медицинской иммунологии. — М.: Мир; 2006. — С. 269—297.
11. *Рук А., Даубер Р.* Болезни волос и волосистой части головы. — М.: Медицина; 1985. — С. 277—285.
12. *Суворова К.Н., Гаджигорова А.Г.* Топическая иммуносупрессивная терапия гнездовой алопеции в комплексных методиках с даларгином и электропунктурой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 1999.
13. *Тонкин Н., Пеструнов Б., Константинова Д.* // *Вестн. дерматол. и венерол.* — 1982. — № 6. — С. 37—41.
14. *Alkhalifah A., Alsantali A., Wang E. et al.* // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2010. — Vol. 62, N 2. — P. 191—202.
15. *Baden H.P.* Alopecia Areata. Diseases of the Hair and Nails. — Chicago: Year Book Medical Publishers; 1987. — P. 134—143.
16. *Blume-Peytavi U., Whiting D., Trueb R.* Hair Growth and Disorders. — Berlin; Heidelberg: Springer Verlag; 2008. — P. 132—140.
17. *Bos J.D.* // *Br. J. Dermatol.* — 1988. — Vol. 118. — P. 141—155.
18. *Bui K., Polissety S., Gilchrist H. et al.* // *Cutis.* — 2008. — Vol. 81, N 5. — P. 431—434.
19. *Gupta A.K., Ellis C.N., Cooper K.D.* // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1990. — Vol. 22, N2, Pt 1. — P. 242—250.
20. *Hoffmann R., Eicheler W., Wenzel E., Happle R.* // *J. Invest. Dermatol.* — 1997. — Vol. 108, N 1. — P. 40—42.
21. *Kalish R., Hordinsky M.R.* // *J. Dermatol.* — 1992. — Vol. 128. — P. 1072—1077.
22. *Kasumagic-Halilovic E., Prohic A.* // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2009. — Vol. 23, N 2. — P. 240—241.
23. *Katagiri K., Arakawa S., Hatano Y.* // *Arch. Dermatol. Res.* — 2007. — Vol. 298, N 8. — P. 397—401.
24. *Majeau G.R., Meier W., Jimmo B. et al.* // *J. Immunol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 2753—2767.
25. *Olsen E., Hordinsky M., McDonald-Hull S. et al.* // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999. — Vol. 40, N2, Pt 1. — P. 242—246.
26. *Safavi K.* Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. // *Arch Dermatol.* — 1992. — Vol. 128. — P. 702.
27. *Tosti A., Piraccini B.M., Pazzaglia M., Vincenzi C.* // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2003. — Vol. 49, N 1. — P. 96—98.