

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ ПО ДАННЫМ БИОИНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА

Николаева Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: orenderma@yandex.ru

Для определения вероятных молекулярных механизмов был проведен биоинформационный анализ с использованием ресурсов STRING (Search Tool for Retrieval of Interacting Gines/Proteins) и KEGG (Kioto Encyclopedia of Genes and Genomes). При учете полученных результатов введена поправка на множественные сравнения с использованием подхода False Discovery Rate (FDR). Результаты считались статистически значимыми, если величина скорректированного р-значения не превышала уровень значимости 0,01. Исходными данными для биоинформационного анализа явились данные о генах, ассоциированных с гнездной алопецией, установленные методом полногеномного анализа ассоциаций. Установлено, что в патогенезе ГА принимают участие «Сигнальный путь Т-клеточного рецептора» (hsa04660; скорректированная величина  $p=0,0009$ ), в который вовлечены белковые продукты генов *CTLA4*, *ICOS* и *IL2*; сигнальный путь «Молекулы клеточной адгезии» (hsa04514; скорректированная величина  $p=0,002$ ) с вовлечением белковых продуктов генов *HLA-DQA2*, *CTLA4* и *ICOS*; «Jak-STAT сигнальный путь» (hsa04630; скорректированная величина  $p=0,002$ ) и сигнальный путь «Цитокин-цитокинное рецепторное взаимодействие» (hsa04060; скорректированная величина  $p=0,006$ ), в каждом из которых принимают участие белковые продукты генов *IL2RA*, *IL2* и *IL21*. Дальнейшие исследования будут способствовать разработке эффективных фармакотерапевтических подходов.

Ключевые слова: гнездная алопеция, биоинформационный анализ, сигнальный путь, патогенез.

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF ALOPECIA AREATA ACCORDING BIOINFORMATIC ANALYSIS

Nikolaeva T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, e-mail: orenderma@yandex.ru

To determine the possible molecular mechanisms involved in the pathogenesis of alopecia areata bioinformatic analysis was performed using resources STRING (Search Tool for Retrieval of Interacting Gines / Proteins) and KEGG (Kioto Encyclopedia of Genes and Genomes). It was corrected for multiple comparisons using the approach False Discovery Rate (FDR). The results were considered statistically significant if the p-value adjusted value does not exceed the level of significance 0.01. The initial data for the bioinformatic analysis were data on genes associated with alopecia areata established by genome-wide association analysis. It has been discovered that HA pathogenesis participate "signaling pathway of T-cell receptor» (hsa04660; Adjusted p-value = 0.0009), which is involved in the protein gene products of CTLA4, ICOS and IL2; signaling "cell adhesion molecules» (hsa04514; adjusted p-value = 0.002) with the involvement of the protein products of genes HLA-DQA2, CTLA4 and ICOS; «Jak-STAT signaling pathway» (hsa04630; adjusted p-value = 0.002) and the signaling pathway "cytokine-cytokine receptor interaction» (hsa04060; adjusted p-value = 0.006), all of which are involved protein gene products IL2RA, IL2 and IL21. Further studies will contribute to the development of effective pharmacological approaches.

Keywords: alopecia areata, bioinformatic analysis, signaling pathway, pathogenesis.

Современная концепция патогенеза ГА основана на гипотезе утраты волосным фолликулом иммунной привилегии [12; 16]. Предполагается, что в результате воздействия средовых триггерных факторов у генетически предрасположенных лиц возрастает внутрифолликулярный уровень IFN- $\gamma$  [16]. Это индуцирует эктопическую экспрессию молекул МНС I класса кератиноцитами проксимальной части волосного фолликула с последующей презентацией меланоцит- или анаген-ассоциированных аутоантигенов цитотоксическим CD8+ Т-лимфоцитам, увеличивает продукцию кератиноцитами IL-6, IL-8 и

индуцирует экспрессию эпидермальными кератиноцитами молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и HLA-DR (молекул МНС II класса), которые активируют приток CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (Т хелперов 1 типа) с последующим выделением ими провоспалительных цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-1 $\beta$  [16; 17]. Перифолликулярный инфильтрат при ГА, помимо CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, содержит IFN- $\gamma$ -синтезирующие NKG2D<sup>+</sup> естественные киллеры (NK-клетки) [23] и клетки Лангерганса [28]. IFN- $\gamma$  является мощным индуктором катагена [17], TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  ингибируют пролиферацию кератиноцитов [14], нарушают рост волосяного фолликула [13; 14]. Кроме того, при ГА имеется дисбаланс уровней провоспалительных Т-хелперов 17 типа и предотвращающих иммунный ответ на аутоантигены регуляторных CD4<sup>+</sup> + CD25<sup>+</sup> Т-клеток со снижением количества и функциональной активности последних [23].

Понимание генетических основ восприимчивости к мультифакториальным заболеваниям предполагает раскрытие биологической роли генов с точки зрения их вовлеченности в механизмы, способные влиять на развитие болезни [19]. Известно, что в основе большинства биологических процессов лежат взаимодействия между белками. Анализ белок-белковых взаимодействий, присущих тому или иному заболеванию, является важным инструментом в установлении механизмов его развития [6]. Принимая во внимание вышеизложенное, целью исследования явился анализ белковых взаимодействий между продуктами генов, ассоциированных по данным полногеномного анализа ассоциаций с ГА.

### **Материалы и методы исследования**

Основанием для выполнения биоинформационного анализа явилось выполненное репликативное ассоциативное исследование, результаты которого изложены в научной литературе [5]. Оно показало, что в российской популяции из восьми полиморфизмов ассоциированными с фенотипом ГА оказались только rs1024161 гена *CTLA4*, rs694739 гена *PRDX5*, rs1701704 гена *IKZF4* и rs10760706 гена *STX17*. Учитывая, что вероятной причиной отсутствия ассоциации фенотипа ГА с остальными полиморфизмами может явиться относительно малый объем выборки (105 пациентов с ГА и 100 здоровых лиц), биоинформационный анализ был выполнен с включением всех восьми полиморфных маркеров, ассоциированных по данным GWAS с ГА. Исходными для проведения биоинформационного анализа явились данные международной базы данных Каталога опубликованных геномных ассоциативных исследований Национального института исследований генома человека (США) (The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies) [3], были отобраны восемь однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных по данным всегеномного анализа ассоциаций (GWAS – genom-wide association study) с ГА [23]. Они включали следующие однонуклеотидные полиморфизмы:

rs9275572 (ген *HLA-DQA2*), rs9479482 (ген *ULBP3, ULBP6*), rs1024161 (ген *CTLA4, ICOS*), rs3118470 (ген *IL2RA*), rs1701704 (*IKZF4*), rs7682241 (*IL2 – IL21*), rs694739 (*PRDX5*), rs10760706 (*STX17*). Для проведения анализа взаимодействия белковых продуктов генов, ассоциированных с ГА, использован ресурс STRING (Search Tool for Retrieval of Interacting Gines/Proteins) [2] и база данных KEGG (Kioto Encyclopedia of Genes and Genomes) [1]. При проведении биоинформационного анализа введена поправка на множественные сравнения с использованием подхода False Discovery Rate (FDR) [7]. Результаты считались статистически значимыми, если скорректированная величина  $p$ -значения не превышала уровень значимости 0,01.

### **Результаты и их обсуждение**

Проведенный анализ KEGG-путей показал, что при ГА имеет место активация Jak-STAT (Janus Kinases - Signal Transducer and Activator of Transcription) сигнального пути (hsa04630; скорректированная величина  $p=0,002$ ). Это согласуется с данными зарубежных исследователей, основанными на функциональном анализе 14 генов, ассоциированных с ГА [22]. Функциональная роль этого пути состоит в передаче информации от внеклеточных сигналов с рецепторов цитокинов и интерферонов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки и обеспечении ответа на эти стимулы функциональной активацией клеток-мишеней [24]. Из совокупности генов, ассоциированных с ГА, участниками этого сигнального пути стали гены *IL2, IL2RA, IL21*. Продуктом гена *IL2* является цитокин интерлейкин-2 (IL-2), продуцируемый активированными Т-клетками. IL-2 является важнейшим посредником, индуцирующим иммунологическую реакцию против волосяных фолликулов при ГА [23]. Он обладает как провоспалительными эффектами, увеличивая цитотоксическую активность IFN- $\gamma$ -продуцирующих CD8<sup>+</sup> Т-клеток и NK-клеток, так и противовоспалительными эффектами, обеспечивая поддержание популяции регуляторных Т-клеток [24]. Ген *IL2RA* кодирует часть рецепторного комплекса IL2, тем самым опосредуя Jak-STAT сигнальный путь, активируемый IL-2 [18], в том числе в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> регуляторных Т-клетках [11]. Эти клетки играют ключевую роль в предотвращении иммунных реакций против аутоантигенов [11]. Дифференцировка регуляторных Т-клеток зависит от ранней экспрессии IL-2RA, а также фактора транскрипции Foxp3, активация экспрессии которого интерлейкином-2 является залогом эффективного подавления иммунных реакций [23]. Нарушение функциональной активности генов *IL2* и *IL2RA*, вероятно, приводит к снижению уровня регуляторных Т-клеток, неконтролируемому накоплению активированных Т-клеток на периферии, способствуя патогенезу ГА [13]. Ген *IL21*, находящийся в одной хромосомной области с геном *IL-2*, также участвует в регуляции баланса между иммунной толерантностью и

эффекторными иммунными реакциями [10; 23]. Продукт гена *IL-21* обладает плеiotропным действием на различные клеточные клоны, включая CD8<sup>+</sup> Т-клетки, NK-клетки и дендритные клетки. Цитокины IL-21 и IL2, выступая в роли синергистов, стимулируют продукцию IFN- $\gamma$  Т- и NK-клетками [10], но обладают функциональным антагонизмом по отношению к дифференцировке регуляторных Т-клеток, при этом IL-21 подавляет этот процесс [10; 23].

Нарушение цитокинового баланса и функциональной активности рецепторов цитокинов имеет решающее значение в развитии иммунопатологических реакций. В частности, рассмотренные выше продукты генов *IL2*, *IL2RA*, *IL21*, ассоциированных с ГА, вероятно, оказывают влияние на динамическое взаимодействие между иммунными клетками, способствуя поддержанию коллапса иммунной привилегии волосяного фолликула и преобладанию иммунных реакций, направленных на аутоантигены. Это объясняет то, что гены *IL2*, *IL2RA*, *IL21* при анализе KEGG-путей оказались объединены еще одним сигнальным путем «Цитокин-цитокиновое рецепторное взаимодействие» (hsa04060; скорректированная величина  $p=0,006$ ), активация которого свидетельствует о значимости цитокиновой регуляции в патогенезе ГА. Важно отметить, что IFN- $\gamma$  реализует свои эффекты на клетки-мишени с использованием двух описанных выше сигнальных путей [1]. С влиянием IFN- $\gamma$ , считающегося основным провоспалительным цитокином, связывают ряд ключевых моментов патогенеза ГА: коллапс иммунной привилегии волосяного фолликула путем усиления экспрессии молекул МНС I и II класса и молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1), что делает возможным распознавание аутоантигенов волосяного фолликула с последующей атакой CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> аутореактивными цитотоксическими Т-клетками [20].

Проведенный анализ свидетельствует об активации KEGG-пути «Молекулы клеточной адгезии» (hsa04514; скорректированная величина  $p=0,002$ ), участниками которого явились продукты генов *HLA-DQA2*, *CTLA4*, *ICOS*, вовлеченные в антиген-специфический иммунный ответ. Известно, что в здоровой коже экспрессия молекул МНС II класса на кератиноцитах волосяного фолликула отсутствует [13; 15], кроме того, немногочисленные клетки Лангерганса (антигенпрезентирующие клетки) в проксимальной части волосяного фолликула функционально неполноценны [20]. Возрастание внутрифолликулярного уровня IFN- $\gamma$  приводит к увеличению количества клеток Лангерганса [9; 29] и aberrантной экспрессии молекул ICAM-1, МНС I и II класса на кератиноцитах волосяного фолликула [13]. С одной стороны, увеличение экспрессии МНС II класса может в целом предрасполагать к развитию аутоиммунных реакций с помощью различных механизмов: путем изменения репертуара Т-клеточных рецепторов в процессе их дифференцировки в

тимусе, влияя на выживаемость Т-клеток, изменяя секрецию цитокинов [8]. С другой стороны, экспрессия молекул МНС II класса на кератиноцитах волосяных фолликулов и клетках Лангерганса может приводить к активации Т-клеток в перифолликулярной области. Известно, что CD4+ Т-клетки – клеточный клон, способный распознавать МНС II класса. Возможно, при ГА молекулы МНС II класса HLA-DQA2, экспрессирующиеся на поверхности кератиноцитов волосяного фолликула и антигенпрезентирующих клетках (клетках Лангерганса), активируют CD4+ Т-клетки [21]. Процесс активации CD4+ Т-клеток обусловлен связыванием Т-клеточного рецептора (ТКР) с антигеном, презентированным в комплексе с молекулами МНС II класса и взаимодействием костимулирующих рецепторов – Т-клеточного рецептора (CD28) и индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS), и коингибирующего рецептора CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами) с их лигандами на поверхности антигенпрезентирующих клеток [25]. Взаимодействие костимулирующих Т-клеточных рецепторов с лигандами антигенпрезентирующих клеток увеличивает антиген-специфическую пролиферацию CD4+ Т-клеток, усиливает выработку цитокинов, индуцирующих созревание эффекторных CD8+ Т-клеток [27], способствует выживанию Т-клеток, и, напротив, взаимодействие их с белком CTLA4 ингибирует пролиферацию Т-клеток [25]. Вероятно, полиморфизм генов *CTLA4* и *ICOS*, ассоциированных с ГА, приводит к дерегуляции функциональной активности Т-клеток и поддержанию аутоагрессии против волосяных фолликулов. В процессе антиген-специфического иммунного ответа механическое взаимодействие между клетками обеспечивают молекулы клеточной адгезии [1]. Это объединяет белки, кодируемые генами *HLA-DQA2*, *CTLA4* и *ICOS*, участвующими в аутоиммунном процессе при ГА, одним сигнальным путем «Молекулы клеточной адгезии» (hsa04514).

В результате проведенного анализа KEGG-путей выявлен сигнальный путь Т-клеточного рецептора (hsa04660; скорректированная величина  $p=0,0009$ ). В него вовлечены гены *CTLA4*, *ICOS* и *IL2*. Аберрантная Т-клеточная сигнализация является основой развития аутоиммунных заболеваний [26]. Как показано выше, исходным для активации Т-клеток является антиген-специфический сигнал, возникающий при связывании Т-клеточного рецептора (ТКР) с комплексом, состоящим из молекулы МНС и пептидного антигена, модулируемый в дальнейшем сигнализацией с корецепторов [26], в том числе кодируемых генами *CTLA4* и *ICOS*. Указанные рецепторные взаимодействия инициируют ряд сигнальных каскадов, которые регулируют общие и специализированные функции Т-клеток (пролиферацию, продукцию цитокинов, дифференцировку в эффекторные клетки) [1]. Продукт гена *IL2* является фактором роста Т-клеток [24], участвует в регуляции

пролиферации CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [4], кроме того, антиген-индуцированный иммунный ответ Т-клеток критически регулируется взаимодействием IL2 с высокоаффинным рецепторным комплексом IL-2R [18]. Функциональная роль *IL2*, вероятно, обусловила участие этого гена в сигнальном пути Т-клеточного рецептора.

Вовлеченность генов *ULBP3/ULBP6*, *IKZF4*, *STX17* и *PRDX5* в какие-либо метаболические пути в настоящем исследовании не установлена.

В физиологических условиях кератиноциты волосяного фолликула человека не экспрессируют кластер генов *ULBP* (белок, связывающий антиген UL-16 цитомегаловируса). Однако при ГА экспрессия этих белков, в частности *ULBP3*, значительно возрастает [23]. *ULBP3* является лигандом для рецептора натуральных киллеров группы 2, представителя D (*NKG2D*, natural killer group 2 member D). Установлено, что аутоиммунная деструкция волосяных фолликулов при ГА обусловлена CD8<sup>+</sup> Т-клетками и естественными киллерами (NK-клетками) [12], которые привлекаются в волосяной фолликул с помощью *NKG2D*-активирующего лиганда.

Белковый продукт гена *IKZF4* является членом семейства цинк-пальцевых транскрипционных факторов Ikaros [23]. *IKZF4* экспрессируется в лимфоцитах и участвует в регуляции развития лимфоидных клеток. Он играет ключевую роль в качестве репрессора экспрессии генов [28]. Регуляторные Т-клетки, как известно, поддерживают иммунологическую аутолерантность и иммунный гомеостаз путем подавления aberrантных иммунных реакций. Возможно, что изменение функциональной активности гена *IKZF4* может играть роль в аутоиммунных реакциях.

Ген *STX17* кодирует белок, принадлежащий к надсемейству SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor accessory-protein receptor, растворимые белковые рецепторы прикрепления N-этилмалеимид-чувствительного фактора). Это группа белков, участвующих в слиянии внутриклеточных мембран, везикулярном транспорте и осуществляющих процесс аутофагии путем слияния мембран аутофагосом с мембраной лизосом. Ассоциации с какими-либо заболеваниями человека, помимо ГА, установлены не были [23]. Его роль в патогенезе ГА еще предстоит определить.

Продуктом гена *PRDX5* является внутриклеточный антиоксидантный фермент *PRDX5* [23], относящийся к семейству ферментов пероксиредоксинов, ответственных за преобразование активных форм кислорода в безвредные побочные продукты и, кроме того, модуляцию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-зависимых сигнальных путей, активирующих рецепторы цитокинов и факторов роста. *PRDX5* экспрессируется во многих тканях, в том числе волосяных фолликулах, и индуцируется в условиях клеточного стресса [23]. Активация экспрессии

*PRDX5* может способствовать выживанию aberrантных клеток, способных презентировать аутоантигены иммунной системе и способствовать возникновению аутоиммунного процесса.

Таким образом, проведенный биоинформационный анализ, основанный на данных полногеномного анализа ассоциаций, показал, что в патогенезе ГА принимают участие «Сигнальный путь Т-клеточного рецептора» (hsa04660), в который вовлечены белковые продукты генов *CTLA4*, *ICOS* и *IL2*; сигнальный путь «Молекулы клеточной адгезии» (hsa04514) с вовлечением белковых продуктов генов *HLA-DQA2*, *CTLA4* и *ICOS*; «Jak-STAT сигнальный путь» (hsa04630) и сигнальный путь «Цитокин-цитокиновое рецепторное взаимодействие» (hsa04060), в каждом из которых принимают участие белковые продукты генов *IL2RA*, *IL2* и *IL21*. Дальнейшие исследования, направленные на поиск молекулярных путей, участвующих в патогенезе ГА, будут способствовать разработке эффективных фармакотерапевтических подходов.

### Список литературы

1. База данных KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.kegg.jp/> (дата обращения: 15.09.16).
2. База данных STRING (Search Tool for Retrieval of Interacting Gines/Proteins) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.string-db.org/> (дата обращения: 15.09.16).
3. База данных Национального института исследований генома человека (The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=alopecia%20areata> (дата обращения: 09.06.2015).
4. Мюльберг А.А., Гришина Т.В., Жмайлова-Сеник О.В. Регуляция гена интерлейкина-2 // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Сер. 3. – 2009. – Вып. 1. – С. 143–165.
5. Николаева Т.В., Сетко Н.П., Воронина Л.Г., Калинина Е.Ю., Прокофьев А.Б., Жиликова Н.А. Результаты репликативного анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов, ассоциированных с гнездной алопецией // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. - URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25996>.
6. Терентьев А.А., Молдогазиева Н.Т., Шайтан К.В. Динамическая протеомика в моделировании живой клетки: белок-белковые взаимодействия // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 429–480.
7. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // J. R. Stat. Soc. B. – 1995. – № 57. – P. 289–300.

8. Cavalli G., Hayashi M., Jin Y., Yorgov D., Santorico S.A., Holcomb C., Rastrou M., Erlich H., Tengesdal I.W., Dagna L., Neff C.P., Palmer B.E., Spritz R.A., Dinarello C.A. MHC class II super-enhancer increases surface expression of HLA-DR and HLA-DQ and affects cytokine production in autoimmune vitiligo // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2016. – Vol. 113. - № 5. - P. 1363–1368.
9. Cetin E.D., Savk E., Uslu M., Eskin M., Karul A. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata // *Am. J. Dermatopathol.* – 2009. – Vol. 31. – № 1. - P. 53–60.
10. Chevalier N., Thorburn A.N., Macia L., Tan J., Juglair L., Yagita H., Yu D., Hansbro P.M., Mackay C.R. Inflammation and lymphopenia trigger autoimmunity by suppression of IL-2-controlled regulatory T cell and increase of IL-21-mediated effector T cell expansion // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 193. – № 10. - P. 4845–4858.
11. Dendrou C.A., Plagnol V., Fung E., Yang J.H., Downes K., Cooper J.D., Nutland S., Coleman G., Himsworth M., Hardy M., Burren O., Healy B., Walker N.M., Koch K., Ouwehand W.H., Bradley J.R., Wareham N.J., Todd J.A., Wicker L.S. Cell-specific protein phenotypes for the autoimmune locus IL2RA using a genotype-selectable human bioresource // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – № 9. – P. 1011–1015.
12. Gilhar A., Etzioni A., Paus R. Alopecia areata // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. - P. 1515–1525.
13. Gilhar A., Paus R., Kalish R.S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 2019–2027.
14. Gregoriou S., Papafragkaki D., Kontochristopoulos G., Rallis E., Kalogeromitros D., Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia areata // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 928030.
15. Ito T., Ito N., Bettermann A., Tokura Y., Takigawa M., Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164. – № 2. – P. 623–634.
16. Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 348-546.
17. Ito T., Ito N., Saathoff M., Bettermann A., Takigawa M., Paus R. Interferon- $\gamma$  is a potent inducer of catagen-like changes in cultured human anagen hair follicles // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. - P. 623–631.
18. Lin J.X., Leonard W.J. Signaling from the IL-2 receptor to the nucleus // *Cytokine. Growth. Factor. Rev.* – 1997. – Vol. 8. – № 4. – P. 313–332.
19. McCarthy M.I., Hirschhorn J.N. Genome-wide association studies: potential next steps on a genetic journey // *Hum. Mol. Genet.* – 2008. – Vol. 17. – № R2. – P. R156–R165.



20. Paus R., Bertolini M. The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives // *J. Investig. Dermatol. Symp Proc.* – 2013. – Vol. 16. – № 1. – P. S25–27.
21. Paus R., Ito N., Takigawa M., Ito T. The hair follicle and immune privilege // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* – 2003. – Vol. 8. – P. 188–194.
22. Petukhova L., Christiano A.M. Functional Interpretation of Genome-Wide Association Study Evidence in Alopecia Areata // *J. Invest. Dermatol.* – 2016. – Vol. 136. – № 1. – P. 314–317.
23. Petukhova L., Duvic M., Hordinsky M., Norris D., Price V., Shimomura Y., Kim H., Singh P., Lee A., Chen W.V., Meyer K.C., Paus R., Jahoda C.A., Amos C.I., Gregersen P.K., Christiano A.M. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity // *Nature.* – 2010. – Vol. 466. – № 7302. – P. 113–117.
24. Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 12. - № 1. - P. 25–36.
25. Tang Z.S., Hao Y.H., Zhang E.J., Xu C.L., Zhou Y., Zheng X., Yang D.L. CD28 family of receptors on T cells in chronic HBV infection: Expression characteristics, clinical significance and correlations with PD-1 blockade // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 14. – № 2. – P. 1107–1116.
26. Tapia M., Mor A. Lymphocyte adhesion and autoimmunity // *Bull. Hosp. Jt. Dis.* – 2014. – Vol. 72. – № 2. – P. 148–153.
27. Wang S., Zhu G., Chapoval A.I., Dong H., Tamada K., Ni J., Chen L. Costimulation of T cells by B7-H2, a B7-like molecule that binds ICOS // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – № 8. – P. 2808–2813.
28. Yu H.C., Zhao H.L., Wu Z.K., Zhang J.W. Eos negatively regulates human  $\gamma$ -globin gene transcription during erythroid differentiation // *PLoS One.* – 2011. – 6 (7):e22907.
29. Zhang X., Zhao Y., Ye Y., Li S., Qi S., Yang Y., Cao H., Yang J., Zhang X. Lesional infiltration of mast cells, Langerhans cells, T cells and local cytokine profiles in alopecia areata // *Arch. Dermatol. Res.* – 2015. – Vol. 307. – № 4. – P. 319–331.