Гнездная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D

Калинченко С.Ю.,
Ворслов Л.О.,
Терушкин Р.А.

Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

Дефицит витамина D (D-гормона) является новой неинфекционной пандемией XXI в. В статье представлены новые данные о роли витамина D как одного из регуляторов иммунных реакций в механизме развития аутоиммунных заболеваний. На примере одной из аутоиммунных патологий – гнездной алопеции (ГА) был проведен анализ взаимосвязи иммунной и гормональной регуляции волосяного фолликула и роли витамина D в патогенезе этого аутоиммунного заболевания. Появление любого аутоиммунного заболевания, включая ГА, можно условно рассматривать как один из симптомов длительно существующего дефицита витамина D. Нормализация уровня витамина D и гормонального фона может рассматриваться как патогенетический подход к лечению ГА и профилактики других аутоиммунных патологий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Терушкин Р.А. Гнездная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 99–105. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-99-105

Статья поступила в редакцию 05.11.2019. Принята в печать 12.03.2020.

Ключевые слова:

дефицит
витамина D,
аутоиммунные
заболевания,
гнездная алопеция,
глюкокортикоид-
ные гормоны

Alopecia areata as a clinical manifestation of autoimmune inflammation due to vitamin D deficiency

Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O.,
Terushkin R.A.

Medical Institute, People's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation

Vitamin D (D-hormone) deficiency is a new noncommunicable pandemic of the 21st century. The article presents new data on the role of vitamin D as one of the regulators of immune responses in the mechanism of development of autoimmune diseases. Using one of the autoimmune pathologies as alopecia areata (HA), an analysis was made of the relationship between the immune and hormonal regulation of the hair follicle and the role of vitamin D in the pathogenesis of this autoimmune disease. The appearance of any autoimmune disease, including GA, can be conditionally considered as one of the symptoms of a long-existing vitamin D deficiency. Normalization of vitamin D levels and hormonal levels can be considered as a pathogenetic approach to the treatment of GA and the prevention of other autoimmune pathologies.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Terushkin R.A. Alopecia areata as a clinical manifestation of autoimmune inflammation due to vitamin D deficiency. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 99–105. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-99-105 (in Russian)

Received 05.11.2019. Accepted 12.03.2020.

Keywords:

vitamin D
deficiency,
autoimmune
diseases,
alopecia areata,
glucocorticosteroid
hormones

Дефицит витамина D является новой неинфекционной пандемией XXI в. среди взрослых людей, проживающих севернее 35-й параллели. Он обусловлен снижением длительности пребывания людей на солнце. Отмечены патогенетические связи между дефицитом витамина D и ростом аутоиммунных заболеваний [сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, atopический дерматит, гнездная алопеция (ГА), красная волчанка, псориаз]. Жители всей территории России, Европы, практически всей Северной Америки находятся в зоне риска развития дефицита/недостаточности витамина D. Это связывают с тем, что угол падения ультрафиолетовых (УФ) длинноволновых лучей типа В в данных регионах земного шара не позволяет полноценно использовать механизм синтеза витамина D в коже.

На основании опубликованных научных исследований можно утверждать, что не менее 50% населения земли имеют дефицит витамина D той или иной степени выраженности [1]. В группе риска находятся грудные младенцы, пожилые люди, люди с ограниченным пребыванием на солнце, темнокожие, люди с ожирением, с заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания жиров, в том числе перенесшие операции шунтирования желудка. С возрастом доля людей с дефицитом витамина D увеличивается до 80–90% [2]. Это связывают со снижением содержания предшественника витамина D-7-дегидрохолестерола в коже пожилых людей.

Дефицит витамина D – результат не только недостаточной инсоляции, но и неадекватного питания, нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), повышенной потребности или повышения его экскреции. Питание, обедненное витамином D, обычно связано с аллергией на молочный белок, непереносимостью лактозы и строгим вегетарианством [3, 4].

Витамин D отнесен к группе жирорастворимых витаминов. Он естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания. В организме человека он вырабатывается только в определенных условиях, когда УФ-лучи солнечного света попадают на кожу. В организме человека витамин D за счет двухступенчатой метаболизации превращается в активную – гормональную форму, оказывая многообразные биологические эффекты. Активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, в связи с чем он получил название D-гормона.

При воздействии УФ-излучения в эпидермальных кератиноцитах и дермальных фибробластах кожи из 7-дегидрохолестерина синтезируется провитамин D₃. Далее он преобразуется (спонтанная термическая изомеризация) в витамин D, который после связывания с белком-носителем переносится в печень и гидроксилируется до 25-гидроксивитамина D, далее в почках происходит образование биологически активной формы 1,25-дигидроксивитамина D [5]. Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека. Достаточный уровень D-гормона необходим на протяжении всей жизни человека, поскольку он регулирует процессы, отвечающие за синтез половых гормонов, регуляцию углеводного обмена и др.

Витамин D – один из регуляторов иммунных механизмов. Он ингибирует дифференцировку и созревание дендритных клеток, уменьшает экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости (МНС, от англ. major histocompatibility complex) класса II, CD4⁺, CD8⁺, CD86⁺ и подавляет секрецию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, интерферон и фактор некроза опухоли α. ИЛ-12 является цитокином, который участвует в смещении иммунного ответа по Th1-фенотипу. Витамин D через ингибирование ИЛ-12 участвует в смещении иммунного ответа с Th1 на Th2-фенотип ответа. Было высказано предположение, что ингибирование фенотипа Th1 и потенцирование Th2-фенотипа является одним из механизмов, при котором витамин D подавляет аутоиммунные заболевания, опосредуемые Th1-иммунным ответом [6–8].

Одним из аутоиммунных заболеваний является ГА – распространенная форма выпадения волос, составляющая 25% всех случаев обращения к врачам-дерматовенерологам. Алопеция встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. У большинства пациентов первые признаки ГА возникают в возрасте до 40 лет. В большинстве случаев, когда потеря волос ограничена несколькими небольшими участками, можно ожидать спонтанной ремиссии (примерно до 80% в течение 1 года), хотя у большинства пациентов случаются рецидивы. Прогноз распространенной формы ГА менее благоприятный – спонтанное возобновление роста волос отмечается менее чем у 10% пациентов. Алопеция в форме офаизиса также имеет тенденцию к торпидному течению. К другим признакам, указывающим на плохой прогноз, относятся начало в детском возрасте, потеря волос на теле, поражение ногтей, атопия и положительный семейный анамнез ГА [9]. Согласно данным Университетской клиники Чикаго, у 50% заболевших ГА до начала пубертатного периода в последующем развилась тотальная форма заболевания. Общая частота рецидивов составила 86%; при длительности наблюдения 20 лет этот показатель возрос до 100% [10].

ГА – аутоиммунное заболевание с поражением волосяных фолликулов. Заболевание имеет многофакторный характер, что предполагает комплексное взаимодействие генетических особенностей организма и экзогенных триггеров, провоцирующих развитие ГА [10]. У пациентов, страдающих ГА, отмечена повышенная частота выявления других аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, витилиго, atopического дерматита, сахарного диабета 1-го типа, красной волчанки и пр. [3, 11–15]. В качестве возможного пускового механизма ГА рассматривают целый ряд факторов окружающей среды, в том числе аллергические состояния, болезни atopического круга, стресс или длительное психологическое напряжение, генерализованные вирусные и бактериальные инфекционные процессы, которые у восприимчивых людей могут способствовать неадекватному иммунному ответу, направленному против волосяных фолликулов.

Одной из особенностей биологии волос является формирование иммуносупрессивной среды вокруг волосяной луковицы, которая защищает его от патологических иммунных реакций и потери функций. Формирование иммуносу-

прессивной среды обусловлено несколькими факторами – отсутствием антигенов МНС класса I во внешней оболочке корневого влагалища и в клетках матрикса волосяного фолликула. Считается, что нарушение этой «иммунной привилегии» волосяного фолликула способствует развитию ГА, при которой воспалительные клетки атакуют пигмент-продуцирующие луковицы анагеновых волос. В ряде публикаций показано, что ассоциированные с меланогенезом аутоантигены, которые в норме исключены из «иммунной привилегии» функционального волосяного фолликула, могут быть ключевой мишенью аутоагрессивного воспаления при ГА [16, 17].

Уникальной гистопатологической особенностью острой стадии ГА является плотное накопление лимфоцитов вокруг волосяных луковиц – так называемый рой пчел, являющийся следствием срыва «иммунной привилегии» волосяного фолликула и воздействием аутоантигенов, что приводит к накоплению аутореактивных Т-клеток. Мононуклеарные клетки, которые накапливаются в волосяной луковице и вокруг нее, состоят из 60–80% CD4⁺-Т-клеток, 20–40% CD8⁺-Т-клеток и NK-клеток. Интерферон- γ , представитель Th1-цитокинов, также участвует в формировании очагов ГА и может вызвать нарушение «иммунной привилегии» волосяного фолликула путем активизации экспрессии антигенов МНС класса I [3, 4].

Для поддержания гомеостаза в коже присутствуют компоненты гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, которые участвуют в местном гормональном ответе кожи на стресс [18]. Волосяной фолликул человека является периферической частью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, которая работает по принципу обратной отрицательной связи. По всей внешней оболочке корневого влагалища волосяного фолликула присутствуют рецепторы к кортикотропин-рилизинг-гормону (CRH и CRH-1). Волосяной фолликул синтезирует кортизол в ответ на выработку CRH, участвуя таким образом в защитном гормональном ответе на стресс. Методом гибридизации *in situ* была выявлена экспрессия CRH-рецептора у 3 пациентов с ГА, выпадению волос у которых предшествовал эмоциональный стресс. Экспрессия CRH, ACTH, MSH была значительно увеличена в эпидермисе, волосяных фолликулах и сальных железах из очагов выпадения волос у пациентов с ГА по сравнению с данными здорового контроля. Таким образом, эмоциональный стресс может повлиять на пациентов с ГА из-за слабой выработки кортикостерона в ответ на стимуляцию CRH и иммунного повреждения [3, 19–26].

Все существующие варианты лечения ГА (использование глюкокортикоидов в виде наружной, инъекционной и системной терапии, а также иммунодепрессантов) часто неэффективны и не изменяют естественного течения заболевания [2]. Учитывая последние данные о ведущей роли в патогенезе аутоиммунного выпадения волос витамина D, изучении иммунной и гормональной регуляции волосяного фолликула необходимо пересмотреть подходы к профилактике и лечению ГА, как одного из аутоиммунных заболеваний.

Во многих исследованиях было показано, что рецепторы для витамина D (VDR) представлены в волосяных фолликулах. При недостатке VDR уменьшаются эпидермальная дифференцировка и рост волосяных фолликулов. Поскольку

развитие ГА в основном опосредуется Th1-типом иммунного ответа, дефицит витамина D играет ключевую роль при данном виде потери волос. Снижение уровня сывороточного витамина D при ГА по сравнению со здоровыми субъектами отмечено многими исследователями. М. Mahamid и соавт. предположили, что уровни сывороточного 25-гидрокси-холекальциферола <30 нг/мл были связаны с возникновением ГА [25]. R. D'Ovidio и соавт. выявили, что снижение уровней сывороточного 25(OH)D сопровождалось компенсаторным увеличением уровней паратиреоидного гормона, и это подтвердило реальный дефицит витамина D у пациентов с ГА [26]. М. Unal и соавт. обнаружили дефицит витамина D у детей с ГА и контрольной группой, что, по их мнению, может усугублять течение болезни и приводить к потере волос [27]. D. Kim и соавт. выявили более низкие уровни тканевых и сывороточных VDR при ГА, чем в контрольной группе [28], с отрицательной корреляцией между степенью ГА и уровнем тканевых VDR. Схожие результаты получены Y. Lim и соавт. [29]. Авторы обнаружили значительно меньшую экспрессию VDR в волосяных фолликулах и клетках эпидермиса в очагах алопеции, чем в здоровой коже, и уровни VDR были ниже у пациентов с более тяжелой формой выпадения волос. Уменьшение экспрессии VDR в очагах ГА было связано с уменьшением сигналов, ассоциированных с Wnt/ β -catenin сигнальным путем дифференцировки клеток. Авторы предположили, что снижение экспрессии VDR в очагах ГА может быть связано с подавлением клеточной дифференцировки, поскольку было выявлено снижение экспрессии инволюмина и филаггрина в волосяных фолликулах и эпидермисе [28, 29]. Несмотря на ряд сообщений о дефиците или недостаточности витамина D у пациентов с ГА местное применение аналогов витамина D оценивали редко [7]. D. Kim и соавт. наблюдали полное восстановление роста волос в пораженной зоне после применения местного раствора кальцитриола (50 мкг/мл) в течение 3 мес у 7-летнего мальчика [28] и прекращение выпадения волос во время 6-месячного наблюдения. В биоптатах кожи, взятых до начала лечения, была выявлена потеря VDR-экспрессии пораженных волосяных фолликулов. Экспрессия VDR была обнаружена вновь после восстановления роста волос. Эти результаты, по-видимому, подтверждают корреляцию между экспрессией VDR и клиническим ростом волос, подчеркивая роль витамина D при ГА. Кератиноциты способны метаболизировать витамин D в активной форме, поскольку они обладают активностью 1 α -гидроксилазы и 25-гидроксилазы. Другие клетки, включая макрофаги и дендритные клетки, также синтезируют активную форму витамина D, и этот процесс преимущественно регулируется иммунными сигналами, а не концентрацией кальция или паратиреоидного гормона [7, 30, 31]. Учитывая роль этих клеток в развитии аутоиммунного воспаления, эффект влияния витамина D на развитие ГА как аутоиммунного заболевания становится очевидным.

Измерение уровня витамина D₃ в плазме крови в настоящее время проводится двумя методами: иммуноферментным анализом (ИФА) и жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией в его разновидности – высокоэффективной жидкостной хроматографией с tandemным

масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Принципиальные различия в физико-химической природе этих методов являются причиной различий результатов, полученных в одной и той же пробе. Сравнительный анализ методов определения витамина D₃ в плазме крови показывает, что результаты, полученные методом ИФА, имеют большую систематическую ошибку и не отражают реальный уровень витамина D₃ из-за влияния многочисленных метаболитов. В ряде зарубежных исследований выявлен высокий уровень систематической ошибки и низкая корреляция результатов ИФА и ВЭЖХ-МС. Однако полученные авторами данные демонстрируют очень сильную зависимость между результатами измерений этих двух методов. По-видимому, причиной разных результатов определения D₃ является использование различных моноклональных антител, доступных на рынке реактивов для определения уровня гормонов. Окончательное установление причин таких различий – задача для будущих исследований. В то же время выведенное авторами уравнение линейной регрессии [ВЭЖХ-МС (нм/мл) = 1,2808 × (ИФА) (нмоль/мл) + 6,9731] позволяет практикующему эндокринологу быстро и с высокой степенью достоверности определить уровень чистого витамина D₃ у пациента.

Заключение

Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека. Роль

витамина D как одного из регуляторов иммунных реакций в механизме развития аутоиммунных заболеваний вызывает пристальный интерес. На примере одной из аутоиммунных патологий – ГА был проведен анализ взаимосвязи иммунной и гормональной регуляции волосяного фолликула и определена роль витамина D в патогенезе аутоиммунного заболевания. При длительном дефиците витамина D у пациентов с генетической предрасположенностью существует большая вероятность развития ГА. Физиологический стресс у таких пациентов на фоне относительной недостаточной выработки кортикостероидных гормонов способен как запускать первичное аутоиммунное воспаление волосяного фолликула, так и провоцировать последующие рецидивы. Учитывая большую распространенность дефицита витамина D у населения в мире, появление любого аутоиммунного заболевания, включая ГА, можно условно рассматривать как один из симптомов длительно существующего дефицита витамина D. Поэтому нормализация уровня витамина D и гормонального фона рассматривается как патогенетический подход к лечению ГА и профилактики других аутоиммунных патологий. У пациентов с клиническими проявлениями ГА рекомендуется начинать терапию с приема системных препаратов витамина D в лечебных дозировках в сочетании с топическим нанесением мазей, содержащих кальцитриол, на кожу в области очагов выпадения волос. В это же время необходимо выявлять и устранять причины, приводящие к неполноценной выработке глюкокортикоидных гормонов как основы для собственных противовоспалительных механизмов борьбы с аутоиммунными процессами.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинченко Светлана Юрьевна (Svetlana Yu. Kalinchenko) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

E-mail: kalinchenko@list.ru

Ворслов Леонид Олегович (Leonid O. Vorslov) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

E-mail: levors@mail.ru

Терушкин Роман Алексеевич (Roman A. Terushkin) – ординатор кафедры эндокринологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

E-mail: terushkinroman@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

- Spano F., Donovan J.C. Official Publication of The College of Family Physicians of Canada. Alopecia areata. Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis // Can. Fam. Physician. 2015. Vol. 61, N 9. P. 751–755.
- Гаджигорова А.Г. Клиническая трихология. Москва : Практическая медицина, 2014. 182 с.
- Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata // Clin. Dev. Immunol. 2013. Vol. 2013. Article ID 348546.
- Rork J.F., Rashighi M., Harris J.E. Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata // Curr. Opin. Pediatr. 2016. Vol. 28, N 4. P. 463–469.
- Mostafa W.Z. et al. Vitamin D and the skin: focus on a complex relationship: a review // J. Adv. Res. 2015. Vol. 6, N 6. P. 793–804.
- Bhat Y.J., Latif I., Sajad P. Vitamin D level in alopecia areata // Indian J. Dermatol. 2017. Vol. 62, N 4. P. 407–410.
- Gerkowicz A., Chyl-Surdacka K., Krasowska D., Chodorowska G. The role of vitamin D in non-scarring alopecia // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18, N 12. Article ID 2653.
- Wang J., Lv S., Chen G. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease // Nutrients. 2015. Vol. 7, N 4. P. 2485–2498.
- Tan E., Tay Y.-K., Goh C.L. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians // Int. J. Dermatol. 2002. Vol. 41. P. 748–753.
- Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2006. Vol. 20, N 9. P. 1055–1060.

11. Seyrafi H., Akhiani M., Abbasi H., Mirpour S. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients // *BMC Dermatol.* 2005. Vol. 5. P. 11.
12. Cunliffe W.J., Hall R., Stevenson C.J., Weightman D. Alopecia areata, thyroid disease and autoimmunity // *Br. J. Dermatol.* 1969. Vol. 81. P. 877–881.
13. Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2011. Vol. 4. P. 107–115.
14. Paus R., Slominski A., Czarnecki B.M. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? // *Yale J. Biol. Med.* 1993. Vol. 66, N 6. P. 541–544.
15. Gilhar A., Landau M., Assy B., Shalaginov R. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc(scid) mice // *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 117, N 6. P. 1357–1362.
16. Slominski A., Wotsman J., Luger T., Paus R., Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress // *Physiol. Rev.* 2000. Vol. 80, N 3. P. 979–1020.
17. Arck P.C., Handjiski B., Peters E.M.J. 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 // *Am. J. Pathol.* 2003. Vol. 162, N 3. P. 803–814.
18. Ito I., Ito T., Kromminga A. et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol // *FASEB J.* 2005. Vol. 19, N 10. P. 1332–1334.
19. Katsarou-Katsari A., Singh L.K., Theoharides T.C. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress // *Dermatology.* 2001. Vol. 203, N 2. P. 157–161.
20. Kim H.S., Cho D.H., Kim H.J., Lee J.Y. et al. Immunoreactivity of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata // *Exp. Dermatol.* 2006. Vol. 15, N 7. P. 515–522.
21. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 966. P. 290–303.
22. Zhang X., Yu M., Yu W., Weinberg J. et al. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129, N 6. P. 1527–1538.
23. Christoph T. et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 142, N 5. P. 862–873.
24. Yokoyama W.M. et al. Licensing of natural killer cells by self-major histocompatibility complex class I // *Immunol. Rev.* 2006. Vol. 214. P. 143–154.
25. Mahamid M., Abu-Elhija O., Samamra M., Mahamid A., Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata // *Isr. Med. Assoc. J.* 2014. Vol. 16, N 6. P. 367–370.
26. d'Ovidio R., Vessio M., d'Ovidio F.D. Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing alopecia areata // *Dermatoendocrinology.* 2013. Vol. 5, N 2. P. 271–273.
27. Unal M., Gonulalan G. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata // *J. Cosmet. Dermatol.* 2018. Vol. 17, N 1. P. 101–104.
28. Kim D.H., Lee J.W., Kim I.S., Choi S.Y., Lim Y.Y., Kim H.M. et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol // *Ann. Dermatol.* 2012. Vol. 24, N 3. P. 341–344.
29. Lim Y.Y., Kim S.Y., Kim H.M., Li K.S., Kim M.N., Park K.C. et al. Potential relationship between the canonical Wnt signaling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia // *J. Clin. Exp. Dermatol.* 2014. Vol. 39, N 3. P. 368–375.
30. Erpolat S., Sarifakioglu E., Ayyildiz A. 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2017. Vol. 34, N 3. P. 248–252.
31. Deluca H.F., Cantorna M.T. Vitamin D: its role and uses in immunology // *FASEB J.* 2001. Vol. 15, N 14. P. 2579–2585.

REFERENCES

1. Spano F., Donovan J.C. Official Publication of The College of Family Physicians of Canada. Alopecia areata. Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician.* 2015; 61 (9): 751–5.
2. Gajigoroewa A.G. Clinical trichology. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2014: 182 p. (in Russian)
3. Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 348546.
4. Rork J.F., Rashighi M., Harris J.E. Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28 (4): 463–9.
5. Mostafa W.Z., et al. Vitamin D and the skin: focus on a complex relationship: a review. *J Adv Res.* 2015; 6 (6): 793–804.
6. Bhat Y.J., Latif I., Sajad P. Vitamin D level in alopecia areata. *Indian J Dermatol.* 2017; 62 (4): 407–10.
7. Gerkowicz A., Chyl-Surdacka K., Krasowska D., Chodorowska G. The role of vitamin D in non-scarring alopecia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 2653.
8. Wang J., Lv S., Chen G. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015; 7 (4): 2485–98.
9. Tan E., Tay Y.-K., Goh C.L. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 748–53.
10. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20 (9): 1055–60.
11. Seyrafi H., Akhiani M., Abbasi H., Mirpour S. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol.* 2005; 5: 11.
12. Cunliffe W.J., Hall R., Stevenson C.J., Weightman D. Alopecia areata, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol.* 1969; 81: 877–81.
13. Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2011; 4: 107–15.
14. Paus R., Slominski A., Czarnecki B.M. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol. Med.* 1993; 66 (6): 541–4.
15. Gilhar A., Landau M., Assy B., Shalaginov R. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *J Invest Dermatol.* 2001; 117 (6): 1357–62.
16. Slominski A., Wotsman J., Luger T., Paus R., Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev.* 2000; 80 (3): 979–1020.
17. Arck P.C., Handjiski B., Peters E.M.J., 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. *Am J Pathol.* 2003; 162 (3): 803–14.
18. Ito I., Ito T., Kromminga A., et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB J.* 2005; 19 (10): 1332–4.
19. Katsarou-Katsari A., Singh L.K., Theoharides T.C. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology.* 2001; 203 (2): 157–61.
20. Kim H.S., Cho D.H., Kim H.J., Lee J.Y., et al. Immunoreactivity of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata. *Exp Dermatol.* 2006; 15 (7): 515–22.
21. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 966: 290–303.
22. Zhang X., Yu M., Yu W., Weinberg J., et al. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol.* 2009; 129 (6): 1527–38.
23. Christoph T., et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* 2000; 142 (5): 862–73.

24. Yokoyama W.M., et al. Licensing of natural killer cells by self-major histocompatibility complex class I. *Immunol Rev.* 2006; 214: 143–54.
25. Mahamid M., Abu-Elhija O., Samamra M., Mahamid A., Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16 (6): 367–70.
26. d'Ovidio R., Vessio M., d'Ovidio F.D. Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing alopecia areata. *Dermatoendocrinology.* 2013; 5 (2): 271–3.
27. Unal M., Gonulalan G. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2018; 17 (1): 101–4.
28. Kim D.H., Lee J.W., Kim I.S., Choi S.Y., Lim Y.Y., Kim H.M., et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol.* 2012; 24 (3): 341–4.
29. Lim Y.Y., Kim S.Y., Kim H.M., Li K.S., Kim M.N., Park K.C., et al. Potential relationship between the canonical Wnt signaling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia. *J Clin Exp Dermatol.* 2014; 39 (3): 368–75.
30. Erpolat S., Sarifakioglu E., Ayyildiz A. 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017; 34 (3): 248–52.
31. Deluca H.F., Cantorna M.T. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001; 15 (14): 2579–85.