

Иммунологические маркеры витилиго

В.В. Петунина, <https://orcid.org/0000-0002-3808-8584>, v.v.petounina@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Вопросы этиологии и патогенеза витилиго по сей день остаются открытыми. Из большинства гипотез развития витилиго ведущая роль на сегодняшний день принадлежит аутоиммунной теории, в этом свете наиболее актуальными для решения вопросов как терапии, так и диагностики заболевания являются исследования, посвященные иммунологическим механизмам, сопровождающим развитие витилиго. В статье описаны как иммунологические маркеры аутоиммунных заболеваний спутников, так и изменения в иммунитете при самом заболевании. Пациенты с витилиго по сравнению с населением в целом подвержены повышенному риску развития болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото и рака щитовидной железы. Британское общество дерматологов включило в общие клинические рекомендации определение антитиреоидных антител и исследование функции щитовидной железы у пациентов с витилиго, включая детей, для выявления лиц с высоким риском развития аутоиммунной патологии щитовидной железы. Также стоит не забывать и о других эндокринных органах, подверженных аутоиммунной атаке: поджелудочной железе, надпочечниках, яичниках. Большие затруднения порой вызывает вопрос активности процесса для врача, т.к. сам пациент порой не может точно сказать, имеется ли рост очагов, особенно при распространенном процессе. В статье мы коснулись вопросов рассмотрения и иммунологических маркеров, которые, по данным пилотных исследований, могут служить лабораторными показателями активности. Описаны роли интерлейкина-17, дисбаланса между субпопуляциями лимфоцитов Т-хелперов 1-го типа (Th1) или Th17 и Tregs и Th2, цитокинового дисбаланса, киназ JAK1 и JAK2, CXCL9, CXCL10, гранзима В.

Ключевые слова: витилиго, несегментарная форма витилиго, иммунологические маркеры, JAK1, JAK2, CXCL9, CXCL10, INF-γ, аутоиммунные эндокринопатии, аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Для цитирования: Петунина ВВ. Иммунологические маркеры витилиго. *Медицинский совет*. 2024;18(14):24–28. <https://doi.org/10.21518/ms2024-317>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Immunologic markers for vitiligo

Valentina V. Petunina, <https://orcid.org/0000-0002-3808-8584>, v.v.petounina@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Questions of the etiology and pathogenesis of vitiligo remain open to this day. Of the majority of hypotheses for the development of vitiligo, the leading role today belongs to the autoimmune theory. The most relevant for solving issues of both therapy and diagnosis of the disease are studies devoted to the immunological mechanisms accompanying the development of vitiligo. The article describes both immunological markers of autoimmune diseases of satellites and changes in immunity during the disease itself. The question of the activity of the process sometimes causes great difficulties, both for the doctor, and the patient himself sometimes cannot say for sure whether there is a growth of foci, especially with a widespread process. In the article we touched upon the issues of consideration and immunological markers, which, according to pilot studies, can serve as laboratory indicators of activity. The roles of interleukin 17, imbalance between subpopulations of T-helper lymphocytes type 1 (Th 1) or Th 17 and Tregs and Th 2, cytokine imbalance, JAK1 and JAK2 kinases, CXCL 9, CXCL 10, granzyme B are described.

Keywords: vitiligo, non-segmental vitiligo, immunological markers, JAK1, JAK2, CXCL9, CXCL10, INF-γ, autoimmune diseases, autoimmune thyroid diseases

For citation: Petunina VV. Immunologic markers for vitiligo. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-317>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В дерматовенерологии часто аутоиммунные высыпания, которые субъективно не беспокоят пациента, игнорируются как симптом и годами прогрессируют, накапливая клетки памяти. Ярким примером такой модели поведения могут быть пациенты с витилиго. В отечественном

и зарубежном обществе это заболевание приобрело репутацию не столько аутоиммунной болезни, сколько косметического дефекта, слабо поддающегося терапии. Такой взгляд до недавнего времени поддерживался и медицинским сообществом. На сегодняшний день уже не подлежит сомнению, что ведущая роль в патогенезе заболевания отводится аутоиммунной природе.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В зарубежной литературе активно дискутируется вопрос о необходимости регулярного исследования у пациентов с несегментарной формой витилиго уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, определения содержания антител к тироглобулину в сыворотке крови, определения содержания антител к тиреопероксидазе с целью выявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Это связано с тем, что у пациентов с витилиго заболевания щитовидной железы встречаются чаще всего, а риск развития аутоиммунного заболевания щитовидной железы каждые 5 лет удваивается [1]. Одинаковое снижение регуляторного индекса показывает неадекватность реакций иммунной системы у всех больных витилиго: и с сегментарным витилиго (СВ), и у больных с несегментарной формой (НСВ) [2]. Давно известно, что аутоиммунные реакции вносят свой вклад в патогенез данного заболевания. Было показано, что витилиго связано с заболеваниями щитовидной железы, с развитием пернициозной анемии, болезнью Аддисона, атопическим дерматитом и диабетом [3, 4]. Большой систематический обзор исследований по распространенности заболеваний щитовидной железы у пациентов с витилиго выявил высокие показатели заболеваний щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и тиреоспецифических аутоантител: 15,1, 14,3 и 20,8% соответственно [5]. Пациенты с витилиго по сравнению с населением в целом подвержены повышенному риску развития болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото и рака щитовидной железы [6]. Британское общество дерматологов включило в общие клинические рекомендации определение анти tireоидных антител и исследование функции щитовидной железы у пациентов с витилиго, включая детей, для выявления лиц с высоким риском развития аутоиммунной патологии щитовидной железы [7].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТАДИИ АКТИВНОСТИ ВИТИЛИГО

Иммунологические маркеры витилиго рассматривают в привязке к клиническим формам заболевания, скорости прогрессирования, по ним оценивают тяжесть течения, эффективность лечения и риск рецидива. При сравнении двух клинических форм витилиго установлено, что у больных НСВ сильнее выражен дефицит в Т-системе иммунитета на фоне снижения Т-супрессорной активности, что свидетельствует о более глубоких нарушениях и напряженности в работе системы иммунитета [7].

Изначально было показано, что у пациентов с витилиго циркулируют антитела к меланоцитам. Исследуя сыворотку больных с высоким титром цитолитических антител (средний цитолиз 34%), выяснили, что антитела, присутствующие у пациентов с витилиго, обладают функциональной способностью избирательно убивать меланоциты и чаще встречаются при активном заболевании [8].

В 2016 г. R.K. Singh et al. опубликовали обзор литературы о роли интерлейкина-17 (IL-17) при витилиго. Они показали, что IL-17 значительно коррелирует с аутоиммунным витилиго, является фактором его прогрессирования и тяжести. У пациентов с НСВ чаще обнаруживаются циркулирующие Th17-клетки и более высокий уровень IL-17 в сыворотке крови, что положительно коррелирует с продолжительностью, распространенностью и активностью заболевания. Затронутая витилиго кожа при этом содержит значительно большее количество Th17 и CD8+-клеток, секретирующих IL-17, по сравнению с незатронутой кожей [9]. Шесть исследований продемонстрировали повышение экспрессии мРНК IL-17 в 7 раз на участках, пораженных витилиго, и в 3 раза в прилежащих участках кожи по сравнению с интактной кожей, что также положительно коррелирует с продолжительностью и распространенностью заболевания [10, 11].

Подчеркивается, что сывороточный IL-17 может быть полезен в качестве суррогатного маркера для измерения реакции на фототерапию и другие методы лечения витилиго [9]. P. Basak et al. отметили у 40 пациентов с витилиго, что уровень IL-17 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с возрастом начала заболевания ($r = -0,397$, $p = 0,011$) и положительно коррелирует со степенью поражения кожи тела ($r = 0,329$, $p = 0,038$) [11].

Интерлейкин-17 (IL-17) также индуцирует выработку ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [12]. Важно отметить, что при витилиго был задокументирован повышенный ангиогенез кожи, главным образом в центре поражения [13].

Экзогенный IL-17 напрямую воздействует на функцию и выживаемость меланоцитов. Y. Kotobuki et al. показали, что экспрессия MITF, важного транскрипционного регулятора меланогенеза, была снижена более чем на 10% в меланоцитах, обработанных IL-17 ($p < 0,01$). Эта тенденция также наблюдалась в отношении экспрессии антиапоптотической молекулы BCL2 со снижением более чем на 20% ($p < 0,05$). Авторы также отметили снижение выработки меланина меланоцитами, обработанными IL-17, примерно на 30% ($p < 0,05$). Кроме того, было обнаружено, что IL-17 вызывает морфологическое сокращение меланоцитов, что еще больше способствует снижению выработки пигмента. Наконец, IL-17 устойчиво индуцировал экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в кератиноцитах и фибробластах в коже с дозозависимым эффектом ($p < 0,05$). Авторы предположили, что IL-17 способствует локальной депигментации при аутоиммунном витилиго, регулируя функцию меланоцитов, снижению меланогенеза и вызывает резкую индукцию других цитокинов типа Th17 из дермальных фибробластов и кератиноцитов [14].

Аутоиммунные механизмы проявляются дисбалансом между субпопуляциями лимфоцитов Т-хелперов 1-го типа (Th1) или Th17 и Tregs и Th2 [15]. Сравнивали 45 пациентов с витилиго (генерализованным, $n = 25$ и локализованным, $n = 20$) и 45 здоровых лиц контрольной группы. Уровни IL-2, IL-4 и IL-17 у пациентов были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе. Уровень IL-2 составил

47,51 ± 10,2 pg/mL против 6,33 ± 1,3 pg/mL в контрольной группе, IL-4-22,70 ± 5,7 pg/mL против 5,6 ± 0,7 pg/mL, IL-17 повысился до 474,75 ± 118,77 pg/mL, тогда как в контрольной группе уровень составил 66,75 ± 6,47 pg/mL. Уровни TGF-β у пациентов были значительно ниже и составили 29,36 ± 4,92 ng/mL, тогда как в контрольной группе – 34,31 ± 6,1 ng/mL ($p < 0,001$). Соотношения IL-2/IL-4, IL-2/TGF-β, IL-4/TGF-β и IL-17/TGF-β были значительно повышены, тогда как IL-2/IL-17 показали незначительное увеличение. Соотношение IL-4/IL-17 было значительно снижено [15].

Российские авторы также находили различные изменения в балансе цитокинового взаимодействия. Показано, что у 85% больных с НСВ выявлено статистически значимое повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по сравнению с аналогичным показателем у больных СВ и контрольной группы. Субпопуляция CD19+ у больных НСВ оказалась статистически значимо выше, чем у больных СВ, однако значения показателей находились в пределах допустимых колебаний. Содержание нулевых клеток CD3-16+/56+, осуществляющих процесс пролиферации и цитодифференцировки у больных СВ, было в пределах контрольных значений, у больных НСВ снижено в 2 раза по сравнению с нормой [16].

Ю. Мельникова указывает, что независимо от клинической формы витилиго отмечается значительное и статистически значимое повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов VEGF до 192,3 ± 17,9 пг/мл, IL-1 – до 6,2 ± 1 пг/мл, IL-8 – до 7,4 ± 0,5 пг/мл, IL-10 – до 13,0 ± 3,5 пг/мл. При этом IL-6 повышался в меньшей степени по сравнению с таковым в группе контроля – 102,3 ± 18,4 пг/мл¹.

В настоящее время существует множество теорий относительно того, как разрушаются меланоциты при витилиго. Основная причина может быть связана с высвобождением и накоплением активных форм кислорода (АФК) из меланоцитов в ответ на окислительный стресс [17]. В коже человека происходит активация иммунных клеток, которые могут локально продуцировать цитокины, которые привлекают и активируют цитотоксические аутореактивные Т-клетки. Продукция цитокинов идет на специфические антигены, такие как антиген меланомы, распознаваемый Т-клетками (MART1), тирозиназа, gp100 и связанные с тирозиназой белки 1 и 2, что впоследствии убивает меланоциты [18, 19]. Среди различных цитокинов, продуцируемых CD8+-Т-лимфоцитами, присутствуют и интерферон-γ (IFN-γ), и фактор некроза опухоли (ФНО). IFN-γ участвует в прогрессировании заболевания и стимулирует выработку кожно-реактивных CD8+-Т-лимфоцитов [20]. Киназы JAK1 и JAK2 рекрутируются рецепторным комплексом, связанным с IFN-γ, который затем фосфорилирует STAT и транслоцирует его в ядро, где он активирует IFN-γ-индуцируемые гены, такие как рецептор хемокина Т-клеток (CXCR3) и его многочисленные лиганды CXС, лиганд хемокина 9 (CXCL9),

CXCL10 и CXCL11 значительно экспрессируются в депигментированных поражениях кожи [21, 22]. На основе ингибирования JAK-киназы основаны новые методы лечения, показавшие обнадеживающие результаты. Так, в 2020 г. был опубликован системный обзор и метаанализ 32 испытаний, где исследовали эффективность ингибиторов JAK-киназ. В целом хороший результат лечения был достигнут у 57,8%, частичный ответ – у 22,2% и минимальный ответ в 20% случаях [23].

L. Yang сообщает, что IFN-γ продуцируется цитотоксическими CD8+-Т-клетками в пораженных участках кожи и крови пациентов с витилиго и что IFN-γ непосредственно индуцирует апоптоз меланоцитов *in vitro* [24].

Существует множество публикаций, оценивающих различные иммунологические маркеры при различных формах витилиго, их сочетание и степень влияния на клиническое течение витилиго. Так, повышение цитокинов и гранулоцитарно-макрофагального фактора роста было отмечено С. Ту. Результаты показали, что повышены уровни IL-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в сыворотке крови пациентов как с очаговым, так и с генерализованным типом витилиго. Также, уровень IL-1 бета в сыворотке крови пациентов с генерализованным типом был значительно выше, чем у пациентов контрольной группы с сегментарным витилиго. Уровни GM-CSF как фокального, так и генерализованного типа, а также уровень IL-6 генерализованного типа в прогрессирующей стадии были значительно выше, чем в стабильном состоянии [25].

При витилиго наблюдается сверхэкспрессия и IFN-γ, и TNF-α. Но если IFN-γ полностью вовлечен в развитие заболевания, то TNF-α, по-видимому, не играет такой же роли. IFN-γ значительно ингибирует меланогенез, увеличивает высвобождение активных форм кислорода и индуцирует старение меланоцитов и апоптоз с помощью CD8+-клетки. IFN-γ играет важную роль в обострении воспаления и во взаимодействии кератиноцитов и лимфоцитов. IFN-γ способствует возвращению в кожу специфичных к меланоцитам CD8+-цитотоксических Т-лимфоцитов, индуцирующих выработку хемокинов кератиноцитами, в частности CXCL10 [26].

Активность TNF-α также повышается при активных поражениях витилиго [27]. Он индуцирует дисфункцию меланоцитов и клеточную гибель, воздействуя на связанный с микрофталмом фактор транскрипции (MITF), активность рецептора меланоцитарстимулирующего гормона (MSH-R) и снижая экспрессию рецептора меланокортина-1 (MC1R), таким образом индуцируя токсичность меланоцитов и усиливая образование активных форм кислорода. Но т.к. это и провоспалительный цитокин, он одновременно активирует и стимулирует развитие Трег-клеток. По этой причине нельзя сделать окончательного вывода о четкой роли этой молекулы в развитии витилиго [27].

Кроме того, Th17 и Th22 являются основным источником IL-22. Уровень IL-22 в сыворотке крови у пациентов с витилиго выше, чем в контрольной группе [28], и значительно повышен при генерализованном витилиго по сравнению с локализованным заболеванием [28]. J. Dong et al.

¹ Мельникова Ю.Г. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении ограниченных форм витилиго: дис. ... канд. мед. наук. М.: 2019. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/kliniko-laboratornoe-obosnovanie-effektivnosti-primeneniya-bogatoi-trombotsitami-autoplazmy>.

считают, что IL-22 играет основную роль в патогенезе витилиго. Кератиноциты, подвергшиеся воздействию IL-22, могут быть способны ингибировать меланогенез и индуцировать апоптоз меланоцитов [29].

У пациентов с витилиго повышен уровень IL-21 (IL-21 может участвовать в индукции экспрессии рецептора IL-23, вызывая поляризацию Th17) [30]. Повышен уровень IL-23 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, значения положительно коррелируют с продолжительностью и степенью выраженности витилиго [31].

Уровни IL-15 в сыворотке крови у пациентов с витилиго выше, чем в контрольной группе, и демонстрируют положительную корреляцию со степенью заболевания [32]. IL-15 является важным цитокином в патогенезе витилиго благодаря его способности регулировать уровни IL-17 и поддерживать сигналы Т-клеточной памяти (TRM). Клетки TRM проникают в кожу при витилиго и способствуют поддержанию заболевания, продуцируя IFN и TNF, проявляющие цитотоксическую активность в отношении меланоцитов [33]. Клетки TRM остаются в поврежденной коже после разрешения воспаления и могут стимулировать рецидив заболевания [34].

IL-33 является цитокином семейства IL-1 и индуцирует выработку Th2-цитокинов [35]. IL-33 продуцируется в кератиноцитах, стимулированных как INF- γ , так и INF- α . Уровни IL-33 в сыворотке крови у пациентов с витилиго повышены. IL-33 переносится из ядра в цитоплазму кератиноцитов. Повышение IL-33 может считаться тревожным фактором, т.к. он может высвобождаться апоптотическими или некротическими кератиноцитами и ингибирует рост меланоцитов, блокируя факторы роста и усиливая провоспалительные процессы [35].

Изучение маркеров, которые могут быть вовлечены в патогенез витилиго, продолжается. Так, уровень CCL20 (лиганд 20 хемокина (мотив C-C)) в сыворотке крови был значительно повышен у пациентов с витилиго. CCL20 в сыворотке крови таких пациентов был выше в активной стадии, чем в стабильной, что

положительно коррелирует с распространенностью и индексом оценки площади витилиго. У пациентов с активным витилиго было повышено количество циркулирующих клеток Th1/17 и Tc1/17, а также повышенная экспрессия CCR6 (рецептор химокина 6) в PBMCs (мононуклеарные клетки периферической крови человека) в очагах поражения. Таким образом, циркулирующие клетки Th1/17 и Tc1/17 вовлечены в патогенез витилиго, а CCL20 может быть жизненно важным биомаркером активного витилиго [36].

Учитывая важность вовлеченных маркеров в патогенез заболевания, впервые возникшее витилиго может возникать как парадоксальная кожная реакция во время лечения ингибиторами TNF, IL-17 и IL-12/IL23 у пациентов с другими воспалительными заболеваниями [37]. Ретроспективное исследование показало, что новые случаи витилиго были связаны с применением инфликсимаба и адалимумаба (72,2%), а также устекинумаба и секукинумаба (22,2%) [37]. Основным триггером вновь возникшего витилиго в данном исследовании был адалимумаб [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, перспектива возможности рассматривать наличие витилиго у пациента в качестве кожного маркера аутоиммунной патологии дает нам большие перспективы по ранней диагностике заболеваний-спутников. Вопросы первичной профилактики ряда аутоиммунных заболеваний, в частности, таких как сахарный диабет 1-го типа, АИТ и др., становятся реальной клинической практикой, а возможность лабораторно оценить степень активности процесса – внедрять объективные методы оценки терапии пациента – поможет увеличить приверженность к лечению и на более раннем этапе принимать решения о смене терапевтического подхода при необходимости.



Поступила / Received 10.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2024

Принята в печать / Accepted 12.07.2024

Список литературы / References

- Gunduz K, Ozturk G, Terzioğlu E, Sebik F. T cell subpopulations and IL-2R in vitiligo. *J Dermatol*. 2004;31(2):94–97. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00514.x>.
- Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(7):865–876. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02228.x>.
- Ezzedine K, Diallo A, Leaute-Labreze C, Seneschal J, Boniface K, Cario-André M. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):490–495. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11002.x>.
- Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MMG, Luiten RM, Van der Veen JPW et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1224–1235. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11198.x>.
- Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, Kim GM. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7):666–674. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0002>.
- Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol*. 2022;186(1):18–29. <https://doi.org/10.1111/bjd.20596>.
- Cui J, Arita Y, Bystryn JC. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1993;100(6):812–815. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12476636>.
- Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, Ucmak D, Farahnik B, Abrouk M et al. The role of IL-17 in vitiligo: A review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):397–404. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.004>.
- Bassiouny DA, Shaker O. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(3):292–297. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03972.x>.
- Etela MA, Hegazy RA, Fawzy MM, Rashed LA, Rasheed H. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case-controlled study on eighty-four patients. *Eur J Dermatol*. 2013;23(3):350–355. <https://doi.org/10.1155/2013/5524566>.
- Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H et al. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(2):219–230. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00945.x>.
- Pickens SR, Volin MV, Mandelin AM, Kolls JK, Pope RM, Shahrara S. IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2010;184(6):3233–3241. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903271>.
- Aroni K, Voudouris S, Ioannidis E, Grapsa A, Kavantzaz N, Patsouris E. Increased angiogenesis and mast cells in the centre compared to the

- periphery of vitiligo lesions. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(8):601–607. <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1040-9>.
14. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, Tas T, Akkaya VB. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):256–260. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.048>.
 15. Khan R, Gupta S, Sharma A. Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor- β) in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):510–511. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.018>.
 16. Шарафутдинова ЛА, Ломоносов КМ. Иммуные аспекты сегментарного и несегментарного витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(2):44–46. <https://doi.org/10.17816/dv36976>. Sharafutdinova LA, Lomonosov KM. Immune aspects of segmentary and nonsegmentary vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(2):44–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv36976>.
 17. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571–592. <https://doi.org/10.1159/000506103>.
 18. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Delleman TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2220–2232. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.32>.
 19. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>.
 20. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(7):1869–1876. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.463>.
 21. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*. 2014;6(223):223ra23. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007811>.
 22. Nada HR, El Sharkawy DA, Elmasry MF, Rashed LA, Mamdouh S. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case-control study. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(1):39–46. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1792-6>.
 23. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):173–177. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1735615>.
 24. Yang L, Wei Y, Sun Y, Shi W, Yang J, Zhu L, Li M. Interferon-gamma inhibits melanogenesis and induces apoptosis in melanocytes: a pivotal role of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(6):669–675. <https://doi.org/10.2340/00015555-2080>.
 25. Tu CX, Gu JS, Lin XR. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Sci*. 2003;31(1):73–78. [https://doi.org/10.1016/S0923-1811\(02\)00151-2](https://doi.org/10.1016/S0923-1811(02)00151-2).
 26. Custurone P, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Altavilla D, Bitto A et al. Role of Cytokines in Vitiligo: Pathogenesis and Possible Targets for Old and New Treatments. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11429. <https://doi.org/10.3390/ijms222111429>.
 27. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>.
 28. Sushama S, Dixit N, Gautam RK, Arora P, Khurana A, Anubhuti A. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF- α) in vitiligo-New insight into pathogenesis of disease. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):337–341. <https://doi.org/10.1111/jocd.12517>.
 29. Dong J, An X, Zhong H, Wang Y, Shang J, Zhou J. Interleukin-22 participates in the inflammatory process of vitiligo. *Oncotarget*. 2017;8(65):109161–109174. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22644>.
 30. Zhou L, Shi YL, Li K, Hamzavi I, Gao TW, Huggins RH et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF- β and IL-21 are correlated with human non-segmental vitiligo development. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(3):324–329. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12355>.
 31. Vaccaro M, Cannavò SP, Imbesi S, Cristani M, Barbuzza O, Tigano V, Gangemi S. Increased serum levels of interleukin-23 circulating in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Int J Dermatol*. 2015;54(6):672–674. <https://doi.org/10.3390/ijms222111429>.
 32. Atwa MA, Ali SMM, Youssef N, Mahmoud Marie RE. Elevated serum level of interleukin-15 in vitiligo patients and its correlation with disease severity but not activity. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(8):2640–2644. <https://doi.org/10.1111/jocd.13908>.
 33. Tokura Y, Phadungsaksawasdi P, Kurihara K, Fujiyama T, Honda T. Pathophysiology of Skin Resident Memory T Cells. *Front Immunol*. 2021;11:618897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.618897>.
 34. Seneschal J, Boniface K, D'Arino A, Picardo M. An update on Vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(2):236–243. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12949>.
 35. Li P, Ma H, Han D, Mou K. Interleukin-33 affects cytokine production by keratinocytes in vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(2):163–170. <https://doi.org/10.1111/ced.12464>.
 36. Zhang L, Kang Y, Chen S, Wang L, Jiang M, Xiang L. Circulating CCL20: A potential biomarker for active vitiligo together with the number of Th1/17 cells. *J Dermatol Sci*. 2019;93(2):92–100. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.12.005>.
 37. Méry-Bossard L, Bagny K, Chaby G, Khemis A, Maccari F, Marotte H et al. New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):181–186. <https://doi.org/10.3390/ijms222111429>.

Информация об авторе:

Петунина Валентина Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; v.v.petounina@mail.ru

Information about the author:

Valentina V. Petunina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor the Department of Skin Diseases & Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; v.v.petounina@mail.ru