

Генетические аспекты витилиго (обзор литературы)

Н.И. Симонова, К.М. Ломоносов, О.А. Бабешко

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

Представлены современные научные данные по генетическим аспектам эпидемиологии витилиго. Учитывая, что витилиго — широкое генетически запрограммированное аутоиммунное заболевание, а также современные возможности клинической генетики, авторы приводят международные данные выявления генов, участвующих в склонности к развитию этой патологии. Исследования включали экспрессию генов, исследования ассоциации аллелей генов-кандидатов, а также анализ сцепления генов в пределах генома с целью выявления новых генов.

Ключевые слова: витилиго, генетика витилиго, гены витилиго

GENETIC ASPECTS OF VITILIGO

N.I.Simonova, K.M.Lomonosov, O.A.Babeshko

Modern data on the genetic aspects of vitiligo epidemiology are presented. Vitiligo is an extensive genetically programmed autoimmune disease. Due to modern potentialities of clinical genetics, international studies have been carried out, aimed at detection of the genes involved in the formation of liability to this abnormality. The studies have been focused on the gene expression, associations of candidate gene alleles, and analysis of gene coupling in the genome in order to detect the new genes.

Key words: vitiligo, vitiligo genetics, vitiligo genes

Витилиго является иммуноопосредованным, многофакторным заболеванием, в патогенезе которого важную роль играют генетическая детерминированность и факторы внешней среды.

В течение последних десятилетий в зарубежной литературе благодаря технологическим и методологическим достижениям в клинической генетике все большее значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний вообще и витилиго в частности придают генетической обусловленности. Накоплен значительный опыт в изучении полигенно-наследуемых многофакторных заболеваний, что привело к попыткам картирования специфических генов, отвечающих за склонность к развитию витилиго и его патогенез [1].

Изначально отмечены случаи семейного витилиго у близких родственников с частотой выявления, по данным разных исследователей, от 6,25 до 38% [2]. В то же время отдельные индийские и российские исследователи отмечают 70% и даже 78% семейных случаев витилиго [3, 4]. Результаты крупномасштабных эпидемиологических исследований показали, что большинство случаев витилиго возникает спорадически, хотя около 15—20% пациентов имеют 1 пораженного этим заболеванием родственника I степени родства или более. Очень редко в больших семьях во многих поколениях выявляют витилиго, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [5]. Более типичным является семейное возникновение случаев витилиго, не соответствующее наследованию по законам Менделя, что наводит на мысль о полигенном, многофакторном наследовании [6, 7]. И все-таки у большинства больных витилиго в семейном анамнезе нет известных случаев этого нарушения.

Однако достижения в клинической генетике в последние годы позволили по-новому взглянуть на роль генов

в патогенезе многих заболеваний человека, в частности витилиго.

Любое заболевание человека, будь то заболевание кожи или внутренних органов, — есть совокупность определенных биохимических реакций. Любая биохимическая реакция управляется соответствующим ферментом (энзимом), но структура и функция этого фермента зависит от того гена, которым этот фермент кодируется. Следовательно, любая биохимическая реакция управляется геном, связанным с этой биохимической реакцией. Кроме всего прочего для любой биохимической реакции нужны факторы внешней среды: субстраты, температура, кислород и т. д. Таким образом, любое заболевание человека есть функция генотипа организма во взаимодействии с факторами внешней среды [8]. Сегодня наука позволяет определять генотип человека по большому списку генов. В настоящее время известна функция около 12 000 генов, при этом у человека, по данным разных авторов, около 50 000 разных генов. Эти известные 12 000 генов образуют около 1 000 000 генетических вариантов, которые связаны с развитием нескольких тысяч патологий, включая и витилиго. Обычно причиной различий в генах выступают точечные мутации — замены одних нуклеотидов в молекуле ДНК на другие. Такие замены приводят к изменению свойств гена. Некоторые из мутаций неизбежно становятся причиной генных болезней, которые клинически часто проявляются уже с рождения (мышечная дистрофия, фенилкетонурия и др.). Это так называемые моногенные болезни, связанные с мутацией в одном гене. В других случаях замена одного нуклеотида на другой не приводит к болезням, и встречаются в геномах людей значительно чаще в отличие от мутаций. Их называют генными полиморфизмами. Для ряда таких замен показана связь с предрасположенностью к определенным заболеваниям. Эти предрасположенно-

Сведения об авторах:

Симонова Н.И. — аспирант; Ломоносов К. М. — д-р мед. наук, проф. (lamclinic@yandex.ru); Бабешко О.А. — врач.

сти в отличие от моногенных болезней носят вероятный характер и необязательно приведут к развитию патологии. Такие замены в структуре генов можно рассматривать в качестве предикторов болезней только с учетом факторов внешней среды [9]. Определение генотипа называется генотипированием. Определяя первичную структуру ДНК, можно сказать, какой вариант гена присутствует у пациента, и, используя обширный научный и клинический материал, содержащийся в специализированных медицинских базах данных [10], можно выявить специфические гены, отвечающие за склонность к витилиго и его патогенез. В последнее время был достигнут значительный прогресс в выявлении генов, отвечающих за склонность к развитию витилиго, некоторые из них могут являться новыми лечебными и профилактическими мишенями для новых подходов к лечению этого заболевания.

При проведении генетических исследований с целью выявить генетические детерминанты, влияющие на фенотипическое проявление, используют два принципиально отличающихся друг от друга подхода. Первый подход (подход генов-кандидатов) предполагает исследование генетических особенностей в генах, продукты которых могут на основании имеющихся данных участвовать в патогенезе витилиго. Этот подход лимитирован ограниченностью знаний о процессах в клетке и организме, а также сложностью и взаимосвязью различных процессов в клетке, что не позволяет исследовать все гены, потенциально оказывающие влияние на патогенез. Второй подход (полногеномные исследования) заключается в проведении анализа всего генома безотносительно выдвинутой гипотезы об участии определенных генов, но это требует проведения анализа большого количества данных, и возможности его технической реализации появились сравнительно недавно.

С учетом существования аутоиммунной составляющей витилиго большое внимание уделялось генам главного комплекса гистосовместимости (*major histocompatibility complex* — МНС). Действительно в результате исследований была выявлена ассоциация витилиго с определенными HLA-гаплотипами во многих популяциях [11, 12]. Так, в мультиплексных семьях белой расы с вульгарным витилиго, гаплотип МНС класса II HLA-DRB1A ассоциируется и с повышенным риском витилиго, и с относительно ранним началом заболевания [13], а у китайцев провинции Хан с вульгарным витилиго ассоциируется гаплотип МНС HLA-A25-Cw [12]. Генетические ассоциации витилиго с аллелями локусов МНС выглядят наиболее сильными у пациентов и семей с различными ассоциированными с витилиго аутоиммунными и аутовоспалительными нарушениями по сравнению с таковыми у больных и семьями, страдающими только генерализованным витилиго [14, 15]. Многие из этих не относящихся к витилиго заболеваний сами по себе ассоциированы с вариациями МНС, и остается неясным, являются ли эти выявленные ассоциации витилиго — МНС первичными или же замещают реальную ассоциацию МНС с этими прочими заболеваниями.

Помимо генов МНС выявлена ассоциация витилиго и с другими генами, вовлеченными в генез аутоиммунных расстройств, — *CTLA4*, *PTPN22* и *MBL2*. При этом, как в случае с *HLA*-локусом, *CTLA4*, видимо, ассоциирован первично с аутоиммунными заболеваниями, а не с витилиго [16], а вариации *PTPN22*, вероятно, действительно связаны с витилиго [17]. При этом ассоциация наблюдалась в европейской, но не в иорданской популяции. Как

в случае ряда других генов, ассоциация *MBL2* с витилиго отмечена в одной популяции и отсутствовала в другой, что подчеркивает многообразие и вариабельность сочетания различных генетических факторов предрасположенности к витилиго [18].

На небольших выборках были также обнаружены ассоциации витилиго с генами *GCHI* (ГТФ-циклогидролаза), *CAT* (каталаза), *ACE* (ангиотензинконвертирующий фермент), *ESR1* (рецептор эстрогена 1), *COMT* (катехол-О-метилтрансфераза), *VDR* (рецептор витамина D), *GPXI* (глутатион пероксидаза). Для *GCHI* ассоциация с витилиго не подтвердилась, как и для каталазы, в выборке пациентов из Великобритании, однако для каталазы отмечена ассоциация с витилиго для варианта полиморфизма промотора, приводящего к снижению экспрессии, в китайской популяции [19, 20]. Аналогичная ситуация сложилась и с геном *ACE*: ассоциация была выявлена в южно-индийской [21] и корейской [22] популяциях и отсутствовала в турецкой [23] и английской [24].

Как отмечено выше, данные генетических исследований семейных форм витилиго позволяют наиболее точно выявить генетические локусы, связанные с возникновением заболевания. В результате исследований появилась возможность установить ассоциацию с локусами хромосом 1, 7, 8 и 17 и предположить ассоциацию с локусами хромосом 9, 13, 19 и 22 при исследовании 102 семей с витилиго [25]. При этом локусы хромосом 1, 7 и 17 были характерны для семей с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, а локус хромосомы 8 — для семей, в которых витилиго не сопровождалось сопутствующими аутоиммунными расстройствами. Результаты более подробного анализа позволили сузить области предрасположенности к витилиго и аутоиммунным заболеваниям на хромосомах 7 и 9. При этом была выявлена ассоциация не только с отдельными геномными локусами, но и с их комбинациями, что подчеркивает важность межгенового взаимодействия и многофакторности в генетической предрасположенности к развитию витилиго [26]. В другом исследовании наследственного витилиго обнаружена связь с локусом 6q27, с полиморфизмом в интроне гена *SMOC2* [27]. Также отмечена связь с локусом 3p13 (ген *FOXP1*, кодирующий фактор транскрипции) и локусом 6q27 в районе гена *CCR6* [28].

В результате проведенных полногеномных исследований подтвержден ряд ранее выявленных генетических ассоциаций и обнаружены ранее неизвестные. Так, были подтверждены ассоциации полиморфизмов в генах, кодирующих транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию генов в клетках лимфоидных тканей *XBPI* и *FOX3*, а также в гене *TSLP* [29]. Экспериментально показано, что ассоциированный с витилиго вариант гена *TSLP*, кодирующего цитокин, который индуцирует продукцию Th2-цитокинов CD4⁺ Т-клетками, приводит к сниженной экспрессии белка [30], тем самым проявляя функциональную связь с генезом витилиго, для которого характерен дисбаланс CD4/CD8 Т-лимфоцитов в коже. Кроме того, выявлены ассоциации с такими генами, как *LPP*, *ILR2A*, *UBASH3*, *CIQTNF6*, *RERE* и, возможно, *GZMB*, с наследственным витилиго [28]. В этом же исследовании обнаружена и ассоциация с доминирующим вариантом гена тирозиназы *TYR*, одним из основных аутоиммунных антигенов при витилиго.

Помимо вышеперечисленных с витилиго был ассоциирован еще ряд локусов. Часть из них, как и в случае уже упомянутых, содержит или находится в непосредственной

близости от генов, продукты которых играют роль в процессах в иммунной системы. Это косвенно подтверждает генетическую предрасположенность к витилиго, в основе которого лежит аутоиммунный ответ. К этим генам относятся ген *PRO2268*, кодирующий белок с неизвестной функцией и находящийся в непосредственной близости от локуса генов *IFN-IL-26-IL-22* [31], ген *CD4*, играющий одну из ключевых ролей в клеточном иммунитете [32], гены *IL-19* и рецептора *IL-20 IL-20RB* [33], ген, кодирующий фактор некроза опухоли, который играет определенную роль в патогенезе витилиго [34], и ген *FAS* [35], взаимодействие белкового продукта которого со своим лигандом *FASL* может быть существенным для деструкции меланоцитов клетками иммунной системы.

Ряд полиморфизмов, для которых была выявлена ассоциация с витилиго, находится в генах, имеющих отношение к поддержанию редокс-баланса, который нарушается при витилиго, что предполагает возможный вклад генетической детерминированности в развитие оксидативного стресса, вносящего существенный вклад в патогенез витилиго. Примерами таких генов являются *TXNDC5* [36], гены глутатион-S-трансферазы [37] и транскрипционного фактора *Nrf2*, регулирующего экспрессию генов антиоксидантной системы и системы детоксификации [38].

Отмечена также связь витилиго с полиморфными вариантами генов, влияющих на продукцию функционально активных сигнальных молекул, обладающих меланогенной активностью, — геном, кодирующим *SCF* [39], и геном, кодирующим *COX2*, ферментом, участвующим в процессе синтеза простагландина E_2 [40].

Совсем недавно обнаружен ген склонности к витилиго на хромосоме 17p, что открыло новые возможности в понимании патогенеза витилиго и разработке новых подходов к лечению. При анализе ассоциации в регионе сцепления 17p в семьях с витилиго выявлен в качестве главного гена склонности к генерализованному витилиго и другим аутоиммунным заболеваниям, которые ассоциированы с витилиго *NALP1* [41], и такая связь была в последующем подтверждена результатами исследования на независимой когорте пациентов [42]. *NALP1* кодирует ключевой регулятор системы врожденного иммунитета, который стимулирует опосредуемые *IL-1 β* воспалительные и апоптотические пути патогенеза в ответ на неизвестные бактериальные или вирусные триггеры. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что препараты, которые модулируют эти пути патогенеза, могут предложить новые подходы к лечению витилиго.

Обнаруженные генетические детерминанты, ассоциированные с витилиго, в своей основной массе затрагивают функции иммунной системы, что согласуется с аутоиммунной теорией патогенеза витилиго и его частой ассоциацией с другими аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, генетическая предрасположенность может играть роль и в развитии оксидативного стресса как механизма патогенеза витилиго, а генетические вариации могут потенциально обуславливать модификации меланоцитарной ниши (а именно сигнальных молекул с меланогенными свойствами), параметры которой существенны для жизнеспособности и функциональности меланоцитов.

Таким образом, на данный момент обнаружено множество фактов корреляции между неаллельными вариантами некоторых генов и вероятностью развития витилиго. В настоящее время выявлено около 860 генов, имеющих иную активность при витилиго, по сравнению с таковой в контрольных группах [43]. Полученные данные под-

тверждают справедливость сделанных ранее выводов о сопряженности различных патогенетических механизмов витилиго и перспективности дальнейших исследований по выявлению генов, обуславливающих склонность к развитию витилиго, впоследствии эти гены могут явиться лечебными и профилактическими мишенями для новых интервенционистских подходов к лечению и профилактике этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Spritz R.A.* The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res.* 2007; 20(4): 271—8.
2. *Борисенко К.К.* Некоторые вопросы патогенеза и лечения витилиго: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1970.
3. *Суколин Г.И.* Особенность распространения витилиго в популяции Узбекистана. В кн.: Тезисы докладов 8-го Всесоюзного Съезда дерматовенерологов. М.; 1985: 220—1.
4. *Kar P.K.* Vitiligo: a study of 120 cases. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2001; 67(6): 302—4.
5. *Alkhateeb A., Stetler G.L., Old W., Talbert J., Uhlhorn C., Taylor M., et al.* Mapping of an autoimmunity susceptibility locus (AIS1) to chromosome 1p31.3-p32.2. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11(6): 661—7.
6. *Alkhateeb A., Fain P.R., Thody A., Bennett D.C., Spritz R.A.* Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment. Cell Res.* 2003; 16(3): 208—14.
7. *Sun X., Xu A., Wei X., Ouyang J., Lu L., Chen M., Zhang D.* Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families from south China. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45(10): 1176—81.
8. *Ломоносов К.М.* Возможности применения генотипирования в дерматологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2011; 5: 6—8.
9. Инвитро диагностика. Лабораторная диагностика. *Кондрашова Е.А., Островский А.Ю., ред.* М.; Медиздат; 2009.
10. OMIM (on-line mendelian inheritance of man). www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.
11. *Arcos-Burgos M., Parodi E., Salgar M., Bedoya E., Builes J., Jaramillo D., et al.* Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA. *Hum. Genet.* 2002; 110(4): 334—42.
12. *Liu J.B., Li M., Chen H., Zhong S.Q., Yang S., Du W.D., et al.* Association of vitiligo with HLA-A2: a meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21(2): 205—13.
13. *Fain P.R., Babu S.R., Bennett D.C., Spritz R.* HLA class II haplotype *DRB1*04-DQB1*0301* contributes to risk of familial generalized vitiligo and early disease onset. *Pigment. Cell Res.* 2006; 19(1): 51—7.
14. *Sharma V.K., Dawn G., Kumar B.* Profile of alopecia areata in Northern India. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35(1): 22—7.
15. *Zelissen P.M., Bast E.J., Croughs R.J.* Associated autoimmunity in Addison's disease. *J. Autoimmun.* 1995; 8(1): 121—30.
16. *Blomhoff A., Kemp E.H., Gawkrödger D.J., Weetman A.P., Husebye E.S., Akselsen H.E., et al.* CTLA4 polymorphisms are associated with vitiligo, in patients with concomitant autoimmune diseases. *Pigment. Cell Res.* 2005; 18(1): 55—8.
17. *Cantón I., Akhtar S., Gavalas N.G., Gawkrödger D.J., Blomhoff A., Watson P.F., et al.* A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding lymphoid protein tyrosine phosphatase (PTPN22) confers susceptibility to generalised vitiligo. *Genes. Immun.* 2005; 6(7): 584—7.
18. *Onay H., Pehlivan M., Alper S., Ozkinay F., Pehlivan S.* Might there be a link between mannose binding lectin and vitiligo? *Eur. J. Dermatol.* 2007; 17(2): 146—8.
19. *Bandyopadhyay D., Lawrence E., Majumder P., Ferrell R.* Vitiligo is not caused by mutations in GTP-cyclohydrolase I gene. *Clin. Exper. Dermatol.* 2000; 25(2): 152—3.

20. Gavalas N.G., Akhtar S., Gawkrödger D.J., Watson P.F., Weetman A.P., Kemp E.H. Analysis of allelic variants in the catalase gene in patients with the skin depigmenting disorder vitiligo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 345(4): 1586—91.
21. Tippisetty S., Ishaq M., Komaravalli P.L., Jahan P. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in vitiligo: protective and predisposing effects of genotypes in disease susceptibility and progression. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21(2): 173—7.
22. Jin S.Y., Park H.H., Li G.Z., Lee H.J., Hong M.S., Hong S.J., et al. Association of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism of vitiligo in Korean population. *Pigment. Cell Res.* 2004; 17(1): 84—6.
23. Pehlivan S., Ozkinay F., Alper S., Onay H., Yuksel E., Pehlivan M., Ozkinay C. Association between IL4 (-590), ACE (I)/(D), CCR5 (Delta32), CTLA4 (+49) and IL1-RN (VNTR in intron 2) gene polymorphisms and vitiligo. *Eur. J. Dermatol.* 2009; 19(2): 126—8.
24. Akhtar S., Gavalas N.G., Gawkrödger D.J., Watson P.F., Weetman A.P., Kemp E.H. An insertion/deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin converting enzyme is not associated with generalised vitiligo in an English population. *Arch. Dermatol. Res.* 2005; 297(2): 94—8.
25. Spritz R.A., Gowan K., Bennett D.C., Fain P.R. Novel vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of SLEV1 on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74(1): 188—91.
26. Jin Y., Birlea S.A., Fain P.R., Mailloux C.M., Riccardi S.L., Gowan K., et al. Common variants in FOXP1 are associated with generalized vitiligo. *Nat. Genet.* 2010; 42(7): 576—8.
27. Birlea S.A., Gowan K., Fain P.R., Spritz R.A. Genome-wide association study of generalized vitiligo in an isolated European founder population identifies SMO2, in close proximity to IDDM8. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130(3): 798—803.
28. Jin Y., Birlea S.A., Fain P.R., Gowan K., Riccardi S.L., Holland P.J., et al. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(18): 1686—97.
29. Birlea S.A., Jin Y., Bennett D.C., Herbstman D.M., Wallace M.R., McCormack W.T., et al. Comprehensive association analysis of candidate genes for generalized vitiligo supports XBP1, FOXP3, and TSLP. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(2): 371—81.
30. Cheong K.A., Chae S.C., Kim Y.S., Kwon H.B., Chung H.T., Lee A.Y. Association of thymic stromal lymphopoietin gene -847C > T polymorphism in generalized vitiligo. *Exp. Dermatol.* 2009; 18(12): 1073—5.
31. Douvroudis K., Kingo K., Karelsom M., Silm H., Reimann E., Traks T., et al. The PRO2268 gene as a novel susceptibility locus for vitiligo. *Acta Derm. Venereol.* 2011; 91(2): 189—91.
32. Zamani M., Tabatabaiefar M.A., Mosayyebi S., Mashaghi A., Mansouri P. Possible association of the CD4 gene polymorphism with vitiligo in an Iranian population. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010; 35(5): 521—4.
33. Kingo K., Reimann E., Karelsom M., Rätsep R., Raud K., Vasar E., et al. Association analysis of genes of the IL19 cluster and their receptors in vitiligo patients. *Dermatology* 2010; 221(3): 261—6.
34. Namian A.M., Shahbaz S., Salmanpoor R., Namazi M.R., Dehghani F., Kamali-Sarvestani E. Association of interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha polymorphisms with susceptibility to vitiligo in Iranian patients. *Arch. Dermatol. Res.* 2009; 301(1): 21—25.
35. Li M., Sun D., Li C., Zhang Z., Gao L., Li K., et al. Functional polymorphisms of the FAS gene associated with risk of vitiligo in Chinese populations: a case-control analysis. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(12): 2820—4.
36. Jeong K.H., Shin M.K., Uhm Y.K., Kim H.J., Chung J.H., Lee M.H. Association of TXNDC5 gene polymorphisms and susceptibility to nonsegmental vitiligo in the Korean population. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(4): 759—64.
37. Liu L., Li C., Gao J., Li K., Gao L., Gao T. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase and risk of vitiligo in the Chinese population. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(11): 2646—52.
38. Guan C.P., Zhou M.N., Xu A.E., Kang K.F., Liu J.F., Wei X.D., et al. The susceptibility to vitiligo is associated with NF-E2-related factor2 (Nrf2) gene polymorphisms: a study on Chinese Han population. *Exp. Dermatol.* 2008; 17(12): 1059—62.
39. Lan C.C., Ko Y.C., Tu H.P., Wu C.S., Lee C.H., Wu C.S., Yu H.S. Association study between keratinocyte-derived growth factor gene polymorphisms and susceptibility to vitiligo vulgaris in a Taiwanese population: potential involvement of stem cell factor. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160(6): 1180—7.
40. Li M., Gao Y., Li C., Liu L., Li K., Gao L., et al. Association of COX2 functional polymorphisms and the risk of vitiligo in Chinese populations. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 53(3): 176—81.
41. Jin Y., Mailloux C.M., Gowan K., Riccardi S.L., LaBerge G., Bennett D.C., et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(12): 1216—25.
42. Jin Y., Birlea S.A., Fain P.R., Spritz R.A. Genetic variations in NALP1 are associated with generalized vitiligo in a Romanian population. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(11): 2558—62.
43. Strömberg S., Björklund M.G., Asplund A., Rimini R., Lundeberg J., Nilsson P., et al. Transcriptional profiling of melanocytes from patients with vitiligo vulgaris. *Pigment. Cell Melanoma Res.* 2008; 21(2): 161—71.

Поступила 22.02.12

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Впервые на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru открывается подписка на электронную версию нашего журнала, а также на другие журналы Издательства «Медицина». Вы можете оформить подписку на архивные номера или на отдельную заинтересовавшую вас статью из текущего или любого другого номера журнала, начиная с 2012 г. Для отдельных журналов Издательства «Медицина»:

- «Вопросы вирусологии»,
- «Детская хирургия»,
- «Молекулярная генетика, микробиология и вирусология»,
- «Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины»

открыта подписка также на текущие выпуски 2013 г.