

ИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ — ВОПРОСЫ И ВЫЗОВЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ



© Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила текущее столетие веком аутоиммунных заболеваний. В их число входит и целый спектр эндокринных расстройств, причем сахарный диабет 1 типа, тиреопатии, аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС), надпочечниковая недостаточность и прочие относятся к числу наиболее тяжелых хронических неинфекционных болезней человека. Как этиология, так и патогенез аутоиммунных эндокринопатий активно изучаются, уже сформированы концепции манифестации и прогрессирования этих болезней, получены данные о генетической предрасположенности к тому или иному аутоиммунному поражению органов эндокринной системы, активно развивается и внедряется пренатальная диагностика АПС, предпринимаются попытки редактирования генома в целях предотвращения их развития. Несмотря на это остается достаточно «белых пятен» в понимании процессов индукции и реализации механизмов аутоиммунитета у конкретного человека. Тесная связь иммунной и эндокринной систем очевидна. Ключевым является вопрос, что же все-таки первично, генетическая предрасположенность к «поломке» иммунной системы, приводящая к развитию аутоиммунного эндокринного заболевания, или некое внешнее воздействие, которое может быть причиной непосредственного поражения эндокринного органа (вплоть до его деструкции), ведущее в итоге к срыву иммунной толерантности и запуску каскада аутоиммунных процессов, усугубляющих эндокринное расстройство? Современные достижения не только эндокринологии, но и иммунологии, молекулярной генетики, клеточной биологии и т.д. абсолютно необходимы для уточнения взаимосвязи иммуновоспалительных, гормональных и метаболических нарушений в патогенезе эндокринных заболеваний на клеточном и молекулярном уровне и разработки новых методов профилактики, ранней диагностики, прогнозирования течения и эффективности терапии аутоиммунных эндокринопатий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндокринология; иммунология; аутоантитела, интерлейкины; COVID-19; эндокринопатии.

IMMUNOENDOCRINOLOGY – ISSUES AND CHALLENGES OF TODAY

© Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The World Health Organization has declared this century to be the century of autoimmune diseases. These include a whole spectrum of endocrine disorders, with type 1 diabetes mellitus, thyropathies, autoimmune polyglandular syndromes (APS), adrenal insufficiency and others, are among the most severe chronic non-infectious diseases in humans. Both the etiology and pathogenesis of autoimmune endocrinopathies are being actively studied, the concepts of the manifestation and progression of these diseases have already been formed, data on the genetic predisposition to one or another autoimmune damage to the endocrine system organs have been obtained, prenatal diagnosis of APD is being actively developed and introduced, attempts are being made to edit the genome in order to prevent their development. Despite this, there are still enough «white spots» in understanding the processes of induction and implementation of the mechanisms of autoimmunity in a particular person. The close connection of the immune and endocrine systems is obvious. The key question is: what is still primary, a genetic predisposition to «breakdown» of the immune system, leading to the development of an autoimmune endocrine disease, or some external influence that can cause direct damage to the endocrine organ (up to its destruction), leading in the end to the breakdown of immune tolerance and the launch of a cascade of autoimmune processes that aggravate an endocrine disorder? Modern advances not only in endocrinology, but also in immunology, molecular genetics, cell biology, etc. are absolutely necessary to clarify the relationship of immuno-inflammatory, hormonal and metabolic disorders in the pathogenesis of endocrine diseases at the cellular and molecular level and to develop new methods of prevention, early diagnosis, predicting the course and effectiveness of therapy for autoimmune endocrinopathies.

KEYWORDS: Endocrinology; immunology; autoantibodies; interleukins; COVID-19; endocrinopathies.

ВОЗ объявила текущее столетие веком аутоиммунных заболеваний. В их число входит и целый спектр эндокринных расстройств, причем сахарный диабет 1 типа, тиреопатии, аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС), надпочечниковая недостаточность и прочие относятся к числу наиболее тяжелых хронических неинфекционных болезней человека.

Как этиология, так и патогенез аутоиммунных эндокринопатий активно изучаются, уже сформированы концепции манифестации и прогрессирования этих болезней, получены данные о генетической предрасположенности к тому или иному аутоиммунному поражению органов эндокринной системы, активно развивается и внедряется пренатальная диагностика АПС, предпринимаются

попытки редактирования генома в целях предотвращения их развития. Несмотря на это остается достаточно «белых пятен» в понимании процессов индукции и реализации механизмов аутоиммунитета у конкретного человека.

Иммунитет представляет собой многокомпонентную систему со сложной системой регуляции. Патологические изменения на любом этапе формирования иммунного ответа могут спровоцировать развитие аутоиммунного процесса. Предполагается, что, несмотря на разные клинические проявления, аутоиммунные заболевания (в том числе эндокринные) имеют общие звенья патогенеза.

Тесная связь иммунной и эндокринной систем очевидна. Известно, что тимус обеспечивает формирование нейроэндокринных структур на самых ранних этапах эмбриогенеза, а пептидные нейроэндокринные гормоны, в свою очередь, оказывают модулирующее воздействие на иммунную систему, синтез и реализацию функций биологических продуктов тимуса. Многие медиаторы, синтезируемые иммунокомпетентными клетками, — лимфокины, интерфероны, интерлейкины — обладают свойствами гормонов, а гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система контролирует продукцию антител и выход зрелых В-лимфоцитов из костного мозга. Кроме того, обнаружено влияние отдельных нейропептидов на развитие иммунного ответа, рецепторы к ним выявлены на мембране клеток иммунной системы. Нет сомнений и в том, что всякие нарушения иммунной системы неизбежно влекут за собой изменения функций эндокринной системы, и наоборот. Важно и то, что большинство аутоиммунных болезней, как и болезней эндокринной системы, — полигенны.

Исходя из вышеизложенного, ключевым вопросом является — что же все-таки первично, генетическая предрасположенность к «поломке» иммунной системы, приводящая к развитию аутоиммунного эндокринного заболевания, или некое внешнее воздействие, которое может быть причиной непосредственного поражения эндокринного органа (вплоть до его деструкции), ведущее в итоге к срыву иммунной толерантности и запуску каскада аутоиммунных процессов, усугубляющих эндокринное расстройство? Последнее, кстати, могло бы объяснить факт вовлечения в патологический процесс так называемых барьерных антигенов, многие из которых как раз и представлены эндокринными структурами. Генетическая же предрасположенность, вероятно, делает отдельных индивидуумов более чувствительными к ряду внешних влияний и обеспечивает предрасположенность к аутоиммунным эндокринопатиям. Сегодня уже известно, что наибольший вклад в этот процесс отмечается для генов системы HLA (Human Leukocyte Antigen), играющих важнейшую роль в функционировании иммунной системы.

Выделяют три класса генов: I, II и III. Функция молекул HLA II класса заключается в презентации антигенов экзогенных пептидов. В классическом представлении патологическая активация иммунной системы у пациентов с генетической предрасположенностью может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний. В последнее время рассматривается влияние этой системы и на развитие неаутоиммунных заболеваний, в том числе на их тяжесть и прогноз, поскольку молекулы HLA обеспечивают презентацию и различных возбудителей инфекционных заболеваний тоже. Поскольку HLA-гены кодируют особенности иммунного статуса и могут определять предрас-

положенность к возникновению аутоиммунных заболеваний, в т.ч. эндокринных, можно высказать предположение о взаимосвязи инфекционных, аутоиммунных и эндокринных расстройств. Каковы же механизмы? Известно, что молекулы HLA класса I, встроенные в мембрану всех ядерных клеток человека, соединяются с собственными цитозольными белками и служат сигналом, благодаря которому иммунная система отличает «свои» клетки от «чужих». Кроме того, молекулы HLA-I способны «выставлять» на мембране клеток процессированные чужеродные внутриклеточные антигены, например, вирусные антигены. В этом случае, равно как и при представлении измененных собственных белков, они распознаются Т-киллерами и клетка уничтожается. Во-вторых, молекулы HLA класса II презентуют чужеродные внеклеточные антигены, проникшие в организм, поглощенные антигенпредставляющей клеткой, клеткам иммунной системы для его распознавания и запуска процесса иммунного ответа. Таким образом, гены системы HLA — «ключевые игроки» в формировании аутоиммунных реакций.

Другие гены влияют на аутореактивные лимфоциты и развитие ауто толерантности. Например, показано, что наивные CD4⁺ Т-клетки могут активироваться дендритными клетками и далее дифференцироваться в различные подмножества, которые характеризуются различными цитокинами и специфическими факторами транскрипции. Баланс этих иммунных клеток необходим для поддержания иммунного гомеостаза. В норме подмножества Т-клеток имеют обычные функции, и в организме человека существует иммунный гомеостаз, который может поддерживать иммунную толерантность и избегать необоснованных иммунных воздействий на ткани многих органов эндокринной системы. Как некоторые генетические факторы, так и факторы окружающей среды могут приводить к дисфункциям этих подмножеств Т-, В- и антигенпредставляющих клеток, которые могут разрушить иммунный гомеостаз и вызвать аутоиммунные эндокринные заболевания.

Существует достаточно много теорий, которые могли бы лечь в основу понимания механизмов формирования иммунного ответа. Например, теория фетального микрохимеризма рядом исследователей обсуждается в качестве основы для аутоиммунных поражений щитовидной железы, а также папиллярного тиреоидного рака. Показано, что микрохимерные клетки способны длительно сохраняться в организме и могут быть обнаружены в крови и тканях спустя десятилетия после завершения беременности. Внедряясь в тимус и костный мозг, фетальные клетки обретают способность пролиферировать, и с течением времени повторно появляться в крови и инфильтрировать другие ткани. Выявлена способность фетальных клеток приобретать характеристики определенных клеточных линий организма-хозяина с экспрессией специфических тканевых маркеров. Так, поражение щитовидной железы (ЩЖ) при микрохимеризме объясняется вовлечением фетальных клеток, представленных цитотоксичными CD8⁺, CD4 Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами в индукцию аутоиммунного процесса в тиреоидной ткани.

Большой пул исследований патогенеза аутоиммунных тиреопатий касается и возможной роли микроРНК (miRNAs) и длинных некодирующих РНК (lncRNAs), которые могут «нацеливаться» на некоторые гены, участвующие в иммунном ответе или функции иммунных

клеток. Измененная экспрессия miRNAs или lncRNAs может изменить нормальную функцию иммунных клеток, нарушить иммунный гомеостаз и привести к иммунным атакам на ЩЖ. Например, miR-146a-5p может подавлять ассоциированную с IL-1R киназу 1 (IRAK1) и ассоциированный с TNF-рецептор фактор 6 (TRAF6), а его снижение, в свою очередь, приводит к активации дендритных клеток, презентующих антиген. Другие miRNAs, такие как miR-125-3p, miR-346 и miR-155-5p, также могут регулировать иммунные функции Th-клеток или дендритных клеток путем воздействия на ряд факторов транскрипции и играя роль в развитии тиреоидита Хашимото. Доказано, что miR-21-5p может стимулировать экспрессию коллагена I и суммарную продукцию коллагена, индуцированную TGF- β 1 в орбитальных фибробластах, и увеличение экспрессии miR-21-5p, таким образом, может способствовать офтальмопатии Грейвса.

Так или иначе, аутоиммунный генез заболеваний органов эндокринной системы подтверждается основными принципами иммунологии, а именно – у пациента всегда будут выявляться:

1. аутоантитела или аутореактивные Т-клетки со специфичностью, направленной по отношению к пораженному органу;
2. аутоантитела и/или Т-клетки в участке тканевого повреждения;
3. тот уровень аутоантител или отвечающих на антиген Т-клеток, который отражает активность болезни.

Кроме того, подавление аутоиммунного ответа будет приводить к улучшению состояния больного.

На примере ЩЖ можно проиллюстрировать и возможное влияние факторов внешней среды на развитие аутоиммунной патологии. Так, избыток йода (длительное сверхфизиологическое поступление йода) может приводить к повышенной экспрессии внутриклеточных молекул адгезии на фолликулярных клетках ЩЖ, индуцировать дифференцировку Т-хелперов в сторону Т-хелперов-1 (Th1), снижать уровень CD4⁺/CD25⁺, транскрипционного белка-фактора р3 (FOXP3) и Т-регуляторных клеток (Treg), усиливать секрецию цитокинов, индуцировать апоптоз через аномальную экспрессию апоптоз-индуцирующих лигандов и опосредовать разрушение ЩЖ с запуском каскада аутоиммунных реакций. В свою очередь, дефицит селена повышает активацию Т-клеток, причем нарушение соотношения Т-хелперов-1 (Th1)/Т-хелперов-2 (Th2) может привести к реакции Th1-типа с увеличением выработки таких цитокинов, как интерлейкин-2 (ИЛ-2), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферон гамма (ИФ- γ), тем самым уменьшая число (Treg) и FOXP3 и параллельно ингибируя активацию дендритных клеток и макрофагов через Toll-подобные рецепторы клеток.

Таким образом, не исключено, что аутоиммунные реакции могут быть запущены различными факторами окружающей среды (в т.ч. средовыми и инфекционными агентами) у генетически предрасположенных людей. Существует теория, не лишенная доказательств, что аутоиммунитет — это физиологическая реакция нормальной иммунной системы на аутоантиген, выработанный в результате воспалительного ответа на вирусную инфекцию или на какой-то другой антиген, экспрессируемый в ткани-мишени, либо на повреждение ткани какой-то другой природы.

Например, вирусный антиген, обладающий молекулярной мимикрией (сходство с аутоантигеном), может запускать выработку аутоантител, которые вступают в перекрестную реакцию с аутоантигеном, после чего иммунный ответ вступает в реакцию с соответствующими структурами аутологичных клеток. Однако для реализации данного механизма в развитие аутоиммунного заболевания необходима, с одной стороны, генетическая предрасположенность, с другой — для течения собственно заболевания — предрасположенность к выраженной степени иммунного ответа, в т.ч. к уровню продукции цитокинов. В этом контексте ряд исследователей рассматривают и патогенез особой группы аутоиммунных эндокринопатий — АПС, которые характеризуются клиническим разнообразием с возможностью развития аутоиммунных заболеваний различной тяжести как эндокринной, так и неэндокринных систем.

Очевидно, что в основе иммунологического расстройства лежат презентация антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК) (моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и, возможно, тироцитами) и ответ на нее со стороны Т- и В-лимфоцитов. Эти клеточные взаимодействия определяются рядом участвующих в них молекул, которые поддерживают этот ответ. Действительно, завершающим патофизиологическую картину важнейшим компонентом является координированная выработка элементами иммунной системы различных цитокинов в непосредственной близости к клеткам-мишеням. Причем, хелперные Т-лимфоциты подразделяются на подгруппы Th1 и Th2 в зависимости от способа выработки ими цитокинов: клетки Th1 выбрасывают ИФ- γ , ФНО- α и ИЛ-2 и создают воспалительный эффект, тогда как клетки Th2 «помогают» В-лимфоцитам, в первую очередь вырабатывая ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6.

ИЛ-1 считается костимулирующей молекулой, которая вырабатывается АПК после взаимодействия с Т-лимфоцитами и необходима для активации «дремлющих» Т-клеток (клетки памяти). ИФ- γ вырабатывается клетками CD4⁺ в качестве реакции на антиген и является основным стимулом для экспрессии HLA-DR.

Исследования роли ИЛ в патогенезе аутоиммунных эндокринопатий активно ведутся и в контексте изучения микробиоты кишечника. Так, выявлена взаимосвязь между уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 и количеством грамотрицательных бактерий, между уровнем CD14 и количеством грамположительных бактерий. Дискутируется вопрос относительно ассоциаций состава микробиоты с количеством Т-регуляторных клеток (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10/ИЛ-12), осуществляющих супрессорные функции и между микробиотой кишечника, и Treg (CD4, CD25) и FoxP3. Изучаются возможные уровни сывороточного амилоидного белка и его корреляции с ИЛ-1 и экспрессией ФНО- α .

Внимание к цитокиновому звену иммунитета связано и с реалиями сегодняшнего дня, новым вызовом которого стала коронавирусная инфекция — COVID-19. Клинические особенности ее течения, вероятные осложнения, внедряемые и апробируемые схемы лечения, плейотропные и нежелательные эффекты различных лекарственных препаратов, длительность реабилитации пациентов — все это исключительно важно для пациентов с эндокринной патологией, в т.ч. аутоиммунного генеза. Кроме того, существует и очевидная возможность

индуцирующей роли коронавируса в развитии аутоиммунных заболеваний органов эндокринной системы. Может ли коронавирус стать триггером для развития аутоиммунных эндокринопатий? Вполне.

Скорее всего, определенные варианты генов HLA II класса могут обуславливать формирование «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19. Не исключается, что гиперактивация иммунитета, приводящая к развитию «цитокинового шторма», определяется аллелями генов системы HLA. Не исключено, что индивидуальные генетические вариации, влияющие на иммунную толерантность, могут помочь объяснить различный ответ на вирусную инфекцию в популяции. Так или иначе, ситуация «цитокинового шторма», которая наблюдается при тяжелых формах течения коронавирусной инфекции, может стать в дальнейшем биологической моделью для изучения возможного влияния цитокинов на индукцию аутоиммунных заболеваний, в том числе эндокринопатий (например, АПС), которые характеризуются клиническим разнообразием с возможностью развития аутоиммунных заболеваний не только эндокринной системы, но и ряда других органов и систем.

Данные о поражении непосредственно коронавирусом органов эндокринной системы пока очень немногочисленны, тем не менее, возможная индукция аутоиммунных эндокринных заболеваний у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, особенно протекающую с явлениями избыточной продукции цитокинов, весьма очевидна, так как при COVID-19 в ряде случаев наблюдается выраженная активация процессов иммунного воспаления, приводящая, в свою очередь, к нарушению регуляции образования цитокинов, и далее — нарушению функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Сам по себе «цитокиновый шторм» — системная воспалительная реакция в организме, при которой уровень цитокинов в периферической крови превышает их нормальную концентрацию в десятки, сотни и более раз. Почему эта ситуация развивается у одного пациента и не характерна для другого? Каковы в итоге последствия для органов и систем человека, перенесшего цитокиновый шторм, как он скажется на эндокринной системе? На все эти вопросы человечеству еще предстоит дать ответ.

С точки зрения влияния гормонов на аутоиммунные процессы наиболее полно изучены глюкокортикоиды (ГК), что, кстати, сделало возможным их использование и в алгоритмах терапии коронавирусной инфекции.

Известно, что ИЛ-1 и ИЛ-6 являются стимуляторами эндокринной системы посредством синтеза аденокортикотропного гормона (АКТГ), однако длительная стимуляция ИЛ-6 не гарантирует устойчивого повышения уровня АКТГ, а стимуляция 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСД) 1 типа в значительной степени осуществляется ФНО и другими провоспалительными цитокинами. Индукция 11 β -ГСД и обусловленное ею увеличение концентрации активных гормонов могут провоцировать отрицательную обратную реакцию и вызывать дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, снижая сопротивляемость организма. Применение же ГК в высоких дозах в ряде случаев позволяет преодолеть этот «барьер» и реализовать необходимые эффекты. Так, кортизол регулирует уровни нескольких циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов,

таких как ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО- α и ИФ- γ . Кроме того, он влияет на активность и жизнеспособность клеток иммунной системы. За счет иммуносупрессивного эффекта ГК снижают количество и активность воспалительных клеток, особенно тканевых макрофагов, и ограничивают их способность реагировать на поступающие антигены. Подавление активности иммунных клеток нарушает их дегрануляцию и высвобождение разрушающих ткани ферментов (матриксных металлопротеиназ, протеаз, нуклеаз и др.), хемоаттрактантов, адгезивных молекул.

Фармакологические дозы ГК снижают количество дендритных клеток, что может быть результатом запуска апоптоза и перераспределения в тканях. ГК также могут тормозить активацию Т-лимфоцитов, вмешиваясь в Т-клеточный сигналинг. Внегеномное действие ГК приводит к снижению пролиферативного ответа и уменьшению продукции цитокинов, включая снижение секреции ИЛ-2. ГК снижают выработку цитокинов, хемокинов, производных арахидоновой кислоты количество базофилов, а также выработку гистамина. Если при низкой концентрации ГК происходит активация макрофагов (адгезия, хемотаксис, фагоцитоз и выработка цитокинов), то эффект высокой их концентрации носит иммунодепрессивный характер. Подавление иммунного ответа под действием кортизола связано с ослаблением процессинга антигенов, снижением выработки антител, нарушением различных звеньев лимфопоэза. Под действием кортизола снижается гиперчувствительность организма к различным антигенам. ГК эффективны в лечении целого ряда аутоиммунных заболеваний, однако механизмы взаимодействия между сигнальными путями рецепторов ГК и рецепторов В-лимфоцитов пока недостаточно изучены.

Фармакологическое лечение с использованием ГК связано со снижением концентрации иммуноглобулинов в крови, а его эффективность — с тем, что ГК усиливают генные пути, связанные с врожденным иммунитетом, но избирательно подавляют пути, вовлеченные в адаптивный иммунитет. Таким образом, ГК оказывают иммуностимулирующие эффекты в низких концентрациях и подавляющие иммунитет — эффекты в высоких, сдерживают иммунный ответ, в т.ч. путем ограничения распространения сигналов цитокинов, сокращая таким образом продолжительность иммунного ответа.

Протективные эффекты в отношении воспалительных реакций иммунного и неиммунного генеза характерны для многих гормонов, что в очередной раз является подтверждением тесной связи между эндокринной и иммунной системами, а также предметом дальнейших исследований.

В целом же дальнейшее изучение фундаментальных закономерностей развития аутоиммунных эндокринных заболеваний, безусловно, диктуется необходимостью персонализации медицинской помощи пациентам. Современные достижения не только эндокринологии, но и иммунологии, молекулярной генетики, клеточной биологии и т.д. абсолютно необходимы для уточнения взаимосвязи иммуновоспалительных, гормональных и метаболических нарушений в патогенезе эндокринных заболеваний на клеточном и молекулярном уровне и разработки новых методов профилактики, ранней диагностики, прогнозирования течения и эффективности терапии аутоиммунных эндокринопатий.

Подготовлено в рамках НИР «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы) // Медицинская иммунология. — 2016. — Т.18. — №3. — С. 209–220. [Zdor VV, Markelova EV, Geltser BI. New players in altered tolerance to thyroid gland antigens: an immunopathogenesis concept of autoimmune thyroid disease (review). *Medical Immunology (Russia)*. 2016;18(3):209–220. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-209-220.
- Трошина Е.А., Ванушко В.Э. Заболевания щитовидной железы. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы. Глава 2. В кн.: Дедов И.И. Персонализированная эндокринология в клинических примерах. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 9–84. [Troshina EA, Vanushko VE. Zaboolevaniya shchitovidnoy zhelezy. Autoimmunnyye poliglandulyarnyye sindromy. Chapter 2. In: Dedov I.I. Personalizirovannaya endokrinologiya v klinicheskikh primerakh. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 9–84. (In Russ.)]
- Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А., Юкина М.Ю. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых / Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 264 с. [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA, Yukina M.Yu. Autoimmunnyy poliglandulyarnyy sindrom vzroslykh. Ed. by I.I. Dedov, E.A. Troshina. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 264 p. (In Russ.)]
- Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., и др. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т.66. — №1. — С. 7–13. [Mokrysheva NG, Galstyan GR, Kirzhakov MA, et al. COVID-19 pandemic and endocrinopathies. *Problemy endokrinologii*. 2020;66(1):7–13. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12376.
- Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet*. 2003;4:9. doi: 10.1186/1471-2350-4-9.
- Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun*. 2008;30(1-2):58–62. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.010.
- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology*. 2009;6:5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
- Cirello V, Fugazzola L, Cirello V, et al. Novel insights into the link between fetal cell microchimerism and maternal cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(8):1697–1704. doi: 10.1007/s00432-015-2110-3.
- Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, et al. Endocrinology in the Time of COVID-19: Management of hyper- and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G33–G39. doi: 10.1530/EJE-20-0445.

Рукопись получена: 30.08.2020. Одобрена к публикации: 31.08.2020. Опубликовано online: 28.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А. Иммуноэндокринология — вопросы и вызовы сегодняшнего дня // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 4–8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12615>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA. Immunoendocrinology — issues and challenges of today. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):4–8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12615>