

УДК 616.441– 002:616– 092.18+616– 091.8

COVID– 19 И ПОВРЕЖДЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Марулова Алина Владимировна, Хабаров Олег Робертович, Зяблицкая Евгения Юрьевна

Центральная научно– исследовательская лаборатория

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России

Симферополь, Россия

Аннотация

Введение. Пандемия COVID– 19, вызванная вирусом SARS– CoV– 2, оказывает мультисистемное воздействие, включая поражение щитовидной железы. Вирус проникает в клетки через рецепторы АПФ– 2 и TMPRSS2, экспрессируемые в тканях железы, что делает ее уязвимой для прямого и опосредованного повреждения через механизмы цитокинового шторма и аутоиммунные реакции. **Цель исследования** – описать влияние SARS– CoV– 2 на щитовидную железу, проанализировать основные патогенетические механизмы развития тиреоидных дисфункций. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников в базах данных PubMed и РИНЦ за последние 5 лет по ключевым словам, связанным с патологией щитовидной железы и COVID– 19. Из 350 публикаций отобран 21 систематический обзор для анализа. **Результаты.** Нарушение функции щитовидной железы при COVID– 19 обусловлено прямым цитотоксическим действием вируса и иммуноопосредованным повреждением тироцитов. Исследования выявили апоптоз фолликулярных и парафолликулярных клеток, снижение уровней гормонов Т3 и Т4, а также развитие подострого тиреоидита, гипо– и гипертиреоза. Цитокиновый шторм, особенно повышение интерлейкина 6, коррелирует с тиреоидитом и тиреотоксикозом. Также отмечено прогрессирование аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе и болезни Грейвса, имеющей аутоиммунную природу. **Выводы.** SARS– CoV– 2 оказывает значительное влияние на функцию щитовидной железы, вызывая достаточно широкий спектр тиреоидных дисфункций. Необходимы дальнейшие исследования для разработки стратегий диагностики и лечения тиреоидных нарушений у пациентов, перенесших COVID– 19.

Ключевые слова: щитовидная железа, SARS– CoV– 2, COVID– 19, тиреотропные гормоны, гипотиреоз, тиреотоксикоз, тиреоидит.

ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL INTERRELATIONSHIP OF THE PINEAL GLAND WITH THE CEREBROUS SYSTEM

Pekhterev Mikhail Ruslanovich, Zvereva Ekaterina Evgenievna, Zyablitskaya Evgeniya Yurievna

Department of Normal Anatomy

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation

Simferopol, Russia

Abstract

Introduction. The COVID– 19 pandemic caused by the SARS– CoV– 2 virus has a multisystemic effect, including damage to the thyroid gland. The virus penetrates cells through the ACE– 2 and TMPRSS2 receptors expressed in the glandular tissues, which makes it vulnerable to direct and indirect damage through cytokine storm mechanisms and autoimmune reactions. **The aim of the study** was to describe the effect of SARS– CoV– 2 on the thyroid gland, analyze the main pathogenetic mechanisms of thyroid dysfunction development. **Material and methods.** A literature search was conducted in the PubMed and RSCI databases for the past 5 years using keywords related to thyroid pathology and COVID– 19. Out of 350 publications, 21 systematic reviews were selected for analysis. **Results.** Thyroid dysfunction in COVID– 19 is caused by the direct cytotoxic effect of the virus and immune– mediated damage to thyrocytes. Studies have revealed apoptosis of follicular and parafollicular cells, decreased levels of T3 and T4 hormones, as well as the development of subacute thyroiditis, hypo– and hyperthyroidism. Cytokine storm, especially an increase in interleukin 6, correlates with thyroiditis and thyrotoxicosis. Progression of autoimmune thyroid diseases, including Graves' disease, which has an autoimmune nature, was also noted. **Conclusions.** SARS– CoV– 2 has a significant impact on thyroid function, causing a fairly wide range of thyroid dysfunctions. Further research is needed to develop strategies for the diagnosis and treatment of thyroid disorders in patients who have had COVID– 19.

Keywords: thyroid gland, SARS– CoV– 2, COVID– 19, thyroid– stimulating hormones, hypothyroidism, thyrotoxicosis, thyroiditis.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID– 19, вызванная вирусом SARS– CoV– 2, стала глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, вызвав миллионы случаев заболевания и значительное число летальных исходов за короткий срок. Хотя COVID– 19 первоначально

рассматривался как респираторная инфекция, многочисленные исследования показали, что SARS– CoV– 2 оказывает мультисистемное воздействие, затрагивая не только легкие, но и другие органы, включая эндокринную систему. Щитовидная железа (ЩЖ) является доступной, однако возможно и не целевой мишенью вируса, что проявилось ростом заболеваемости патологией ЩЖ в связи с развитием пандемии пропорционально ее масштабам. Вирус SARS– CoV– 2 проникает в тироциты через рецепторы фермента, превращающего ангиотензин 2 (АПФ– 2) и трансмембранную протеазу серина 2 (TMPRSS2) [1], которые экспрессируются в тканях ЩЖ даже в большей степени, чем в легких. Это делает ЩЖ потенциально уязвимой для прямого вирусного воздействия. Кроме того, COVID– 19 может вызывать опосредованные повреждения через иммуновоспалительный ответ, цитокиновый шторм и нарушение регуляции гипоталамо– гипофизарно– тиреоидной оси. Эти механизмы способствуют развитию таких состояний, как подострый тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз, а также аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото. Клинические наблюдения и исследования, опубликованные в международных базах данных, таких как PubMed и РИНЦ, подтверждают, что у пациентов, перенесших COVID– 19, значительно увеличивается частота тиреоидных дисфункций. Актуальность изучения влияния COVID– 19 на ЩЖ обусловлена увеличением частоты выявляемости новых и усугублением течения уже имеющейся тиреоидной патологии во время и после пандемии.

Цель исследования – описать современные представления о влиянии SARS– CoV– 2 на щитовидную железу, проанализировать патогенетические механизмы развития тиреоидных дисфункций и их клинические проявления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По ключевым словам (для русскоязычных сайтов – щитовидная железа, SARS– CoV– 2, COVID– 19, тиреотропные гормоны, гипотиреоз, тиреотоксикоз, для англоязычных – thyroid gland, SARS– CoV– 2, COVID– 19, thyroid– stimulating hormones, hypothyroidism, thyrotoxicosis, thyroiditis) выполнен поиск литературных источников в РИНЦ (elibrary.ru) и в MEDLINE PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) на глубину 5 лет. Получены 350 публикаций, из них при применении ограничения на систематические обзоры («Systematic Review») было автоматически отобрано 20 научных работ. На основании материала исследований был проведен анализ патогенетических особенностей поражения ЩЖ под влиянием пандемии COVID– 19.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нарушение функции ЩЖ может быть обусловлено как прямым цитотоксическим действием вируса, так и иммуноопосредованным повреждением тироцитов [2, 3].

Выполнено исследование с целью выявления возможного повреждения тканей ЩЖ, вызванного SARS– CoV [4, 5]. Авторы изучили образцы, полученные при аутопсии 5 пациентов, умерших от SARS, и сравнили их с образцами 10 пациентов, скончавшихся от других причин и не имевших патологий ЩЖ. Известно, что сверхэкспрессия некоторых неструктурированных белков SARS– CoV способна индуцировать апоптоз. Для его выявления использовался метод TUNEL (терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераз– опосредованная реакция dUTP– метки 3’– гидроксильного конца). Результаты показали, что фолликулярный эпителий ЩЖ подвергался значительному повреждению: клетки отслаивались внутрь фолликулов. Метод TUNEL выявил множество апоптозных клеток, а структура фолликулов была деформирована — они становились либо расширенными, либо сплюснутыми. Также было отмечено отсутствие кальцитонин– позитивных клеток, что указывает на повреждение и парафолликулярного аппарата ЩЖ. Апоптоз был определен как основная причина снижения уровня тиреоидных гормонов. Однако одновременное снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) позволяет предположить, что повреждение не ограничивалось только ЩЖ, а могло затрагивать и другие звенья эндокринной регуляции.

COVID– 19 ассоциируется так же с системным иммунным и воспалительным ответом. «Цитокиновый шторм», который характеризуется повышением провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ– 6, ИЛ– 1 β , TNF– α), способствует развитию тяжелых осложнений

SARS– CoV– 2, в том числе и воспалительных процессов в ткани ЩЖ [6]. За счет цитокинового шторма наблюдается увеличение размеров органа, поддерживается активность воспалительного процесса и при уже имеющемся подостром тиреоидите [7]. В острой фазе заболевания повышенные уровни ИЛ– 6 тесно коррелируют с развитием тиреоидита и сопутствующего тиреотоксикоза. [8]. Показательными стали результаты ретроспективного исследования THYRCOV [9], в рамках которого из 287 госпитализированных пациентов с подтвержденной коронаврусной инфекцией у 5,2% был диагностирован гипотиреоз, у 20,2% – тиреотоксикоз, при этом наблюдалось наличие как манифестных, так и субклинических формы выявленных патологий. Механизмы развития этих нарушений связаны с некрозом и апоптозом тироцитов, индуцированным вирусными антигенами, нарушением иммунной толерантности и активацией вышеперечисленных цитокинов.

Тироциты на своей мембране имеют рецепторы и экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ– 2), что подтвердилось исследованием мРНК в биологических образцах желез, удаленных во время операции [10]. Концентрация АПФ в сыворотке крови тесно коррелирует с уровнями общего трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) [11]. Снижение показателей тиреоидных гормонов определялось у пациентов еще в период активного течения COVID– 19. Причем степень снижения уровня Т3 положительно коррелировала и с тяжестью течения заболевания.

В работе автора В.И. Чащиной [12] было показано снижение уровня Т3 у 60% пациентов ниже нижней границы нормы в 1,2– 3 раза уже спустя месяц после их выздоровления. При этом наблюдали и падение уровня ТТГ у многих переболевших SARS– CoV– 2 пациентов. [13, 14] Такие же результаты наблюдали и в исследовании, где у 10% пациентов был выявлен изолированный низкий уровень ТТГ, что указывает на субклинический тиреотоксикоз, вызванный тиреоидитом [13].

Спектр патологии ЩЖ, ассоциированной с SARS– CoV– 2, включает не только деструктивный тиреоидит, характерный для вирусных инфекций, но и дебют или прогрессирование аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Важную роль играют предшествующие нарушения функции ЩЖ, а также латентные или недиагностированные аутоиммунные процессы [15, 16]. Вирусная инфекция может спровоцировать патологический иммунный ответ с вовлечением компонентов клеток щитовидной железы (ЩЖ) [17]. Данная реакция индивидуально и генетически обусловлена [17]. Описан клинический случай без предшествующей тиреоидной патологии, где коронавирусная инфекция стала триггером для развития ранее у пациентки болезни Грейвса с манифестным тиреотоксикозом тяжелого течения, что потребовало назначения глюкокортикостероидов [18].

Некоторые исследователи также предоставили доказательства возможной молекулярной мимикрии между белками SARS– CoV– 2 (шиповидным белком, нуклеопротеином) и тиреоидной пероксидазой — ключевым антигеном ЩЖ [19], что является патогенетическим механизмом аутоагрессии. Содержание антител к тиреопероксидазе в крови и ткани коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов и активацией Т– клеточного иммунитета, преобладанием лимфоцитов Т– хелперов [20, 21]. Это в свою очередь, замыкает патогенетический круг повреждения щитовидной железы при наличии у пациента вируса SARS– CoV– 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при COVID– 19 развивается цепочка иммунопатологических изменений, влияющих на функцию и морфологию железы, что вызывает клинические проявления заболевания. Данный механизм имеет такие ключевые этапы: проникновение вируса SARS– CoV– 2 вызывает активацию всех звеньев иммунного ответа; может развиться гипервоспалительный синдром с выработкой цитокинов, активацией воспаления и иммунным повреждением ЩЖ; это приводит к попаданию белковых антигенов ЩЖ в за пределы ее гистогематического барьера; что в дальнейшем приводит либо к развитию впервые выявленного тиреоидита, либо к обострению существующего процесса.

Однако все вышеописанные механизмы находятся в тесной взаимосвязи между собой. На данный момент отсутствуют доказательства того, что какое-либо из представленных патогенетических звеньев имеет решающее или первостепенное значение в развитии той или иной патологии ЩЖ. Литературные источники, используемые в данной статье рассматривают влияние пандемии на железу с разных сторон. Помимо этого, важно сказать, что выборки в исследованиях относительно невелики, что снижает субъективность полученных данных.

ВЫВОДЫ

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на функцию ЩЖ, что подтверждается увеличением частоты тиреоидных дисфункций у пациентов, перенесших инфекцию. Патогенетические механизмы включают прямое вирусное повреждение тироцитов через рецепторы АПФ-2 и TMPRSS2, а также опосредованное воздействие через цитокиновый шторм, апоптоз и аутоиммунные реакции. Исследования демонстрируют, что SARS-CoV-2 может вызывать подострый тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз и провоцировать развитие или обострение аутоиммунных заболеваний ЩЖ. У пациентов с COVID-19 наблюдаются изменения уровней тиреоидных гормонов (Т3, Т4) и их регуляторов (ТТГ), что коррелирует с тяжестью течения заболевания. Важную роль в патогенезе играют провоспалительные цитокины, например ИЛ-6, а также молекулярная мимикрия между вирусными белками и антигенами ЩЖ. Несмотря на значительный прогресс в изучении влияния SARS-CoV-2 на ЩЖ, многие аспекты остаются не до конца изученными, что требует дальнейших исследований для разработки эффективных стратегий диагностики и лечения тиреоидных нарушений у пациентов с COVID-19.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update / L. Scappaticcio, F. Pitoia, K. Esposito [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 1–13.
2. Влияние SARS-CoV-2 на эндокринную систему / А.Н. Петунина, А.С. Шкода, М.Э. Тельнова [и др.] // *Медицинское обозрение.* – 2021. – Т. 9, № 5. – С. 575–578.
3. Gorini F. Covid-19 and thyroid: Progress and prospects / F. Gorini, F. Bianchi, G. Iervasi // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17. – P. 6630.
4. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome / L. Wei, S. Sun, C.H. Xu [et al.] // *Hum Pathol.* – 2007. – Vol. 38, № 1. – P. 95–102.
5. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма / Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Е.С. Сенюшкина, Н.Г. Мокрышева // *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* — 2020. — Т. 16. — №1. — С. 21–27.
6. Lazartigues E. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2 / E. Lazartigues, M.M.F. Qadir, F. Mauvais-Jarvis // *Endocrinology.* – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. A2576.
7. Halpert G. Sars-CoV-2, the Autoimmune Virus / G. Halpert, Y. Shoenfeld // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19, № 12. – P. 102695.
8. Pal R. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored / R. Pal, M. Banerjee // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – Vol. 43, № 7. – P. 1027–1031.
9. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study / A. Lania, M.T. Sandri, M. Cellini [et al.] // *European journal of endocrinology.* – 2020. – Vol. 183, № 4. – P. 381–387.
10. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis / M. Rotondi, F. Coperchini, G. Ricci [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 1–6.
11. Chen M. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study / M. Chen, W. Zhou, W. Xu // *Thyroid.* – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 8–11.
12. Чашина В.И. Состояние функций щитовидной железы у пацентов после перенесенного заболевания COVID-19 // *Международный научный журнал «Инновационная наука».* – 2022. – № 5–1. – С. 107–109.
13. Уровень ТТГ у больных COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести в остром периоде заболевания / А.А. Михайлова, Д.И. Лягутина, К.А. Головатюк [и др.] // *Медицинский вестник Юга России.* – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 72–79.
14. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19 / David Tak Wai Lui, Chi Ho Lee, Wing Sun Chow [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2021, Vol. 106, № 2. – P. e926–e935.
15. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update / R. Naguib // *J Internat Med Res.* – 2022. – Vol. 50, № 2. – P. 1–16.
16. Thyroid and COVID 19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects / G. Lisco, A. De Tullio, E. Jirillo [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2021. – Vol. 44. – P. 1801–1814.
17. Tee L.Y. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. Singapore / L.Y. Tee, S. Harjanto, B.H. Rosario // *Med J.* – 2021. – Vol. 62, № 5. – P. 265–270.
18. COVID-19: new etiological factor Graves' disease? / A.m. Urbanovich, F. V. Lanyush, O. Z. Lischuk, Kh. Yu. Kozlovskaya // *The international Endocrinology journal.* – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. 593–597.
19. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management / P. Caron // *Ann Endocrinol (Paris).* – 2020. – Vol. 81, № 5. – P. 507–510.

20. Nielsen C.H. Immunoregulation by naturally occurring and disease-associated autoantibodies: binding to cytokines and their role in regulation of T-cell responses / C.H. Nielsen, K. Bendtzen // Adv Exp Med Biol. – 2012. Vol. 750. – P.116–132.
21. Inaba H. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid – Progress and Perspectives / H. Inaba, T. Aizawa // Front Endocrinol. – 2021. – Vol. 12. – P. 708333.

Сведения об авторах

А.В. Марулова – студент

О.Р. Хабаров – ассистент кафедры

Е.Ю. Зяблицкая * – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

A.V. Marulova – Student

O.R. Khabarov – Department assistant

E.Yu. Zyablitskaya * – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

evgu79@mail.ru

УДК 579.61:615.28

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ– КАНДИДАТОВ НА ОСНОВЕ БЕНЗОФЕНАЗИНА НА ПРИМЕРЕ МУЗЕЙНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Надточий Вадим Валерьевич¹, Алтоби Акил Махди Кетаб¹, Аминова Полина Геннадьевна^{2,3}, Никонов Игорь Леонидович^{1,4,5}, Зырянов Григорий Васильевич^{1,4}, Ворошилина Екатерина Сергеевна²

¹Кафедра органической и биомолекулярной химии

Химико– технологический институт ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

²Кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

³Общество с ограниченной ответственностью «Кволити Мед»

⁴Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный лесотехнический университет»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. На сегодняшний день одной из актуальных проблем здравоохранения является нарастающая антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов. В связи с этим повышается потребность в изыскании новых антибактериальных средств для медицинского применения. **Цель исследования** – получение данных об антибактериальной и противогрибковой активности новых синтезированных доклинических соединений– кандидатов, в том числе в отношении полирезистентных штаммов микроорганизмов. **Материал и методы.** Проведены микробиологические и молекулярно– генетические исследования для получения данных об антибиотикорезистентности бактерий. Опробована методика определения антибактериальной активности веществ. **Результаты.** Получены данные об антибактериальной и противогрибковой активности исследуемых соединений. **Выводы.** Незамещенный бензо[а]феназин– 5– ол обладает активностью в отношении ряда бактерий, в том числе полирезистентных штаммов, а также грибов *Candida*.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия, медицинская химия, феназины.

INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRECLINICAL CANDIDATE COMPOUNDS BASED ON BENZOPHENAZINE USING THE EXAMPLE OF MUSEUM AND CLINICAL STRAINS OF MICROORGANISMS

Nadtochiy Vadim Valerievich¹, Altobi Akil Mahdi Ketab¹, Amineva Polina Gennadievna^{2,3}, Nikonov Igor Leonidovich^{1,4,5}, Zyryanov Grigory Vasilyevich^{1,4}, Voroshilina Ekaterina Sergeevna²

¹Department of Organic and Biomolecular Chemistry

Institute of Chemical Technology of the Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin

²Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics

Ural State Medical University

³Quality Med Limited Liability Company