

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И ФНО-АЛЬФА У ЖЕНЩИН В ПОСТРЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ С COVID-19 И ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Семёнова Н.В.,
Колесников С.И.,
Вырупаева Е.В.,
Шолохов Л.Ф.,
Рычкова Л.В.,
Петрова А.Г.,
Ахмедзянова М.Р.,
Даренская М.А.,
Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Семёнова Наталья Викторовна,
e-mail: natkor_84@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка тиреоидного статуса и его взаимосвязь с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) у женщин в пострепродуктивном периоде в острую фазу среднетяжёлого течения COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания.

Методы. 85 женщин в возрасте от 45 до 69 лет были разделены на группы: женщины, не болевшие COVID-19, не привитые, с отсутствием антител к COVID-19 (IgG) – контроль ($n = 15$); женщины в острой фазе COVID-19 со среднетяжёлым течением, сопровождающимся пневмонией – основная группа ($n = 57$); пациентки из основной группы, согласившиеся пройти обследование через 12 месяцев после COVID-19 ($n = 14$); женщины с наличием в крови IgG, отрицающие какие-либо симптомы COVID-19 за последние 12 месяцев – бессимптомное течение COVID-19 ($n = 13$). Женщины, принимающие заместительную гормональную терапию, имеющие в анамнезе заболевания щитовидной железы, были исключены из исследования.

Результаты. У 75,4 % пациенток с COVID-19 отмечен эутиреоз, в 12,3 % случаев – субклинический гипертиреоз. Выявлено повышение уровня свободного тироксина (Т4св.) в группе женщин с COVID-19 по сравнению с контролем ($p = 0,004$) и группой переболевших COVID-19 бессимптомно ($p = 0,054$). Не выявлено статистически значимой разницы по уровню тиреотропного гормона между исследуемыми группами. Уровень С-реактивного белка в группе женщин с COVID-19 был закономерно выше по сравнению с контролем ($p = 0,009$) и с группой переболевших бессимптомно ($p = 0,001$). Выявлен более низкий уровень ФНО-альфа в группе переболевших без клинических признаков по сравнению с контролем ($p = 0,007$) и с группой с COVID-19 ($p = 0,00007$). При анализе корреляционных взаимосвязей выявлена положительная корреляция между уровнем Т4св. и ФНО-альфа у женщин с COVID-19 ($r = 0,38$; $p = 0,004$).

Заключение. Среднетяжёлое течение COVID-19 у женщин в пострепродуктивном периоде ассоциировано с повышением Т4св., который положительно коррелирует с уровнем ФНО-альфа. Через 12 месяцев после COVID-19 тиреоидный статус у женщин сохраняется на уровне острой фазы заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, отдалённые последствия, тиреоидный статус, фактор некроза опухоли альфа, пострепродуктивный период

Для цитирования: Семёнова Н.В., Колесников С.И., Вырупаева Е.В., Шолохов Л.Ф., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Ахмедзянова М.Р., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Тиреоидный статус и ФНО-альфа у женщин в пострепродуктивном периоде с COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 33-42. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.4

Статья поступила: 04.04.2023

Статья принята: 19.04.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

THYROID STATUS AND TNF-ALPHA IN POST-REPRODUCTIVE WOMEN WITH COVID-19 AND 12 MONTHS AFTER THE DISEASE

Semenova N.V.,
Kolesnikov S.I.,
Vyrupeva E.V.,
Sholokhov L.F.,
Rychkova L.V.,
Petrova A.G.,
Akhmedzyanova M.R.,
Darenskaya M.A.,
Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya V. Semenova,
e-mail: natkor_84@mail.ru

ABSTRACT

The aim. To assess the thyroid status and its relationship with tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in post-reproductive women in the acute phase of the COVID-19 of moderate course and 12 months after the disease.

Materials and methods. 85 women aged 45 to 69 years were divided into groups: women without COVID-19, not vaccinated, with no antibodies to COVID-19 (IgG) – control group (n = 15); women in the acute phase of COVID-19 of a moderate course, accompanied by pneumonia – main group (n = 57); patients from the main group who agreed to be examined 12 months after having COVID-19 (n = 14); women with IgG in blood who deny any symptoms of COVID-19 in the last 12 months – asymptomatic COVID-19 (n = 13). Using hormone replacement therapy and the presence of thyroid disease in history were the exclusion criteria from the study.

Results. 75.4 % of patients with COVID-19 had euthyroidism, 12.3 % had sub-clinical hyperthyroidism. An increase of free thyroxine (free T4) level in women with COVID-19 as compared to the control group ($p = 0.004$) and the group with asymptomatic COVID-19 ($p = 0.054$) was found. There was no statistically significant difference in the level of thyroid stimulating hormone between the groups. The level of C-reactive protein in women with COVID-19 was naturally higher as compared to the control group ($p = 0.009$) and the group of asymptomatic patients ($p = 0.001$). A lower TNF-alpha level was found in the group of patients without clinical signs of COVID-19 as compared to the control group ($p = 0.007$) and the group with COVID-19 ($p = 0.00007$). The analysis of correlation relationships revealed a positive correlation between of free T4 and TNF-alpha levels in women with COVID-19 ($r = 0.38$, $p = 0.004$).

Conclusions. The moderate course of COVID-19 in the post-reproductive women is associated with an increase of free T4 level, which positively correlates with TNF-alpha level. Twelve months after COVID-19, thyroid status in women remains at the level of the acute phase of the disease.

Key words: COVID-19, long-term consequences, thyroid status, tumor necrosis factor alpha, post-reproductive period

Received: 04.04.2023
Accepted: 19.04.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Vyrupeva E.V., Sholokhov L.F., Rychkova L.V., Petrova A.G., Akhmedzyanova M.R., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. Thyroid status and TNF-alpha in post-reproductive women with COVID-19 and 12 months after the disease. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 33-42. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.4

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. Хотя это преимущественно респираторное заболевание, данные свидетельствуют о том, что оно характеризуется полиорганным поражением [1, 2]. Известно, что с увеличением возраста уязвимость к среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19 и последующим осложнениям становится выше [3], при этом у мужчин отмечается более тяжелое течение заболевания [4], однако в пожилом возрасте половые различия по течению COVID-19 нивелируются, что может быть связано со снижением уровня эстрогенов у женщин в пострепродуктивном периоде [5].

Именно возрастной дефицит эстрогенов у женщин рассматривают в качестве одной из основных причин развития нарушений со стороны различных органов, в т. ч. щитовидной железы [6–10]. Известно, что заболеваемость большинством патологий щитовидной железы высока у женщин в постменопаузе и пожилом возрасте, что может приводить к повышенному сердечно-сосудистому риску, переломам костей, когнитивным нарушениям, депрессии и смертности [10].

Некоторыми исследованиями было показано, что щитовидная железа может быть органом-мишенью для SARS-CoV-2 с развитием её дисфункции во время и после COVID-19 [11–13]. Оценка состояния щитовидной железы после продолжительного времени от момента выздоровления после COVID-19 была проведена в немногочисленных исследованиях [14, 15], при этом в доступной литературе нет ни одного исследования с оценкой тиреоидного статуса через 12 месяцев после COVID-19. Возможно, это связано с предположением о длительности постковидного синдрома сроком до 6 месяцев, в связи с чем большинство исследований ограничиваются данным временным промежутком [16–18]. Кроме того, в исследованиях не указывается влияние возраста на изменения тиреоидного статуса при COVID-19, что может играть роль при анализе полученных результатов [19]. Наравне с этим представляет интерес оценка корреляций гормонов щитовидной железы с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) при COVID-19. Данный цитокин играет важную роль в патогенезе рака щитовидной железы [20], а при COVID-19 отмечается статистически значимое повышение его уровня, и ФНО-альфа рассматривается как фактор риска смерти пациентов с тяжелой или критической формой COVID-19 [21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка тиреоидного статуса у женщин в пострепродуктивном периоде со среднетяжелым течением COVID-19 в острую фазу и через 12 месяцев после заболевания, а также корреляций тиреоидных гормонов с фактором некроза опухоли альфа в острой фазе COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено краткосрочное продольное исследование по типу «случай-контроль».

В исследовании участвовали 94 женщины в возрасте от 45 до 69 лет. Для отбора в основную группу были обследованы 64 женщины, госпитализированные в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» в период с июня 2020 по март 2021 г., с лабораторно подтвержденным ПЦР-тестом на наличие вируса SARS-CoV-2 и среднетяжелым течением COVID-19, сопровождающимся пневмонией. При поступлении пациенток в стационар проводили анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое обследование, компьютерную томографию. После клиничко-anamnestического обследования 7 женщин с патологией щитовидной железы в анамнезе (манифестные формы заболевания: аутоиммунный тиреоидит – 3; тиреотоксикоз – 1; гипотиреоз – 1; болезнь Грейвса – 1; нетоксический диффузный зоб – 1) были исключены. Таким образом, в основную группу вошли 57 женщин (средний возраст – $58 \pm 6,33$ года). На обследование через 12 месяцев из переболевших COVID-19 согласились 14 женщин, которые были вызваны для прохождения клиничко-anamnestического обследования.

При формировании контрольной группы были обследованы 30 женщин, отрицающие какие-либо симптомы COVID-19 и не привитые за последние 12 месяцев. У всех женщин определяли наличие в крови антител к COVID-19 IgG, после чего были сформированы две группы: без IgG ($n = 17$) и с IgG ($n = 13$). Из группы без IgG были исключены 2 женщины с дисфункцией щитовидной железы; таким образом, контрольную группу для сравнения с основной группой и группой женщин, согласившихся пройти обследование через 12 месяцев после COVID-19, составили 15 женщин (средний возраст – $56 \pm 6,52$ года). 13 женщин с наличием в крови IgG составили отдельную группу – с перенесенным COVID-19 в бессимптомной форме (средний возраст – $54 \pm 7,59$ года).

Применение заместительной гормональной терапии было критерием невключения женщин в исследование.

Все участницы исследования были осмотрены терапевтом-кардиологом с расчётом индекса массы тела (ИМТ), измерением уровня артериального давления, температуры тела, проведением электрокардиограммы. Для исключения на момент исследования наличия COVID-19 проводился соответствующий экспресс-тест («РАПИД БИО», Россия).

Для проведения лабораторных исследований была использована венозная кровь, забор которой проводили с 8.00 до 9.00 натошак в соответствии с общепринятыми требованиями. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при 1 500 об./мин, отделяли сыворотку и хранили при -40°C до проведения исследования.

Определены показатели тиреоидного статуса: свободного тироксина (Т4св.), тиреотропного гормона (ТТГ), уровня IgG, С-реактивного белка (СРБ) и ФНО-альфа. Уровень IgG определяли на анализаторе Multiscan Go (Thermo Scientific, Финляндия) коммерческими наборами «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию Т4св. (пМ/л) и ТТГ (мМ/л) определяли иммуноферментным методом на ана-

лизаторе «Микропланшетный ридер ELx808» (США) с использованием коммерческих наборов «Алкор Био» (Россия); СРБ (пг/мл) и ФНО-альфа (пг/мл) – с использованием коммерческих наборов «Вектор-Бест» (Россия).

Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждой женщиной. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 6.1 от 19.06.2020).

Статистический анализ

Предварительный расчёт размера выборки не производился. Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Близость к нормальному закону распределения количественных признаков оценивалась визуально-графическим методом, а также критериями согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Данные по возрасту и ИМТ представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение ($m \pm \sigma$); для параметров лаборатор-

ных исследований – в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса (ANOVA) и медианного теста с последующими апостериорными сравнениями с использованием U-критерия Манна – Уитни. Анализ внутригрупповых различий проводили с использованием W-критерия Вилкоксона. Для анализа взаимосвязей между показателями применяли корреляционный анализ Пирсона с определением коэффициента корреляции (r). Критический уровень значимости принимался за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе мы проанализировали распределение пациенток с COVID-19 в зависимости от нормативных интервалов Т4св. и ТТГ. В большинстве случаев у пациенток был отмечен эутиреоз, а в 12,3 % случаев зарегистрирован субклинический гипертиреоз (табл. 1).

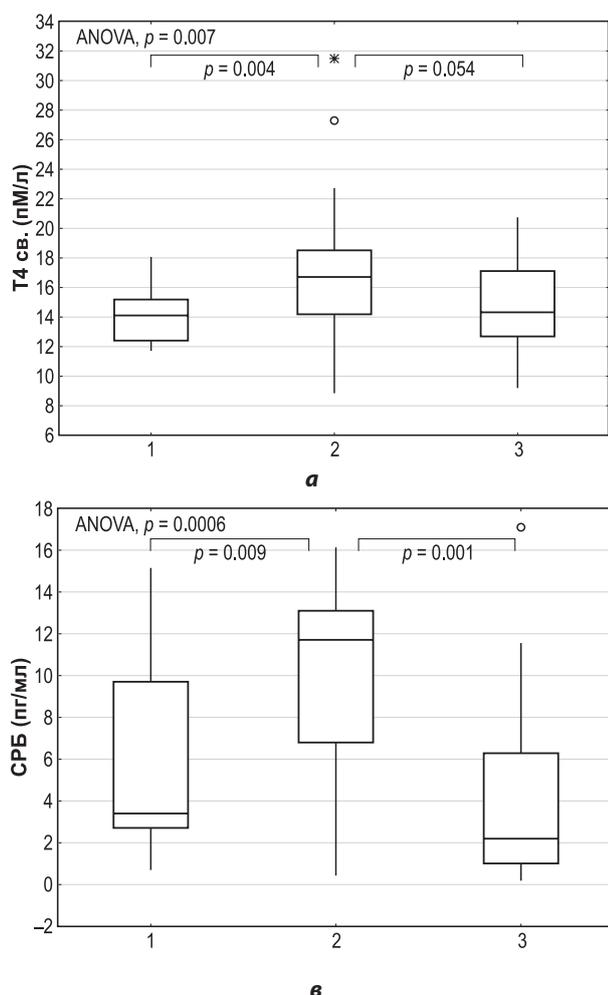


РИС. 1. Уровни свободного тироксина (а), тиреотропного гормона (б), С-реактивного белка (в) и фактора некроза опухоли альфа (з) у женщин пострепродуктивного возраста в группе контроля (1; n = 15), группе с COVID-19 (2; n = 57) и группе переболевших бессимптомно (3; n = 13)

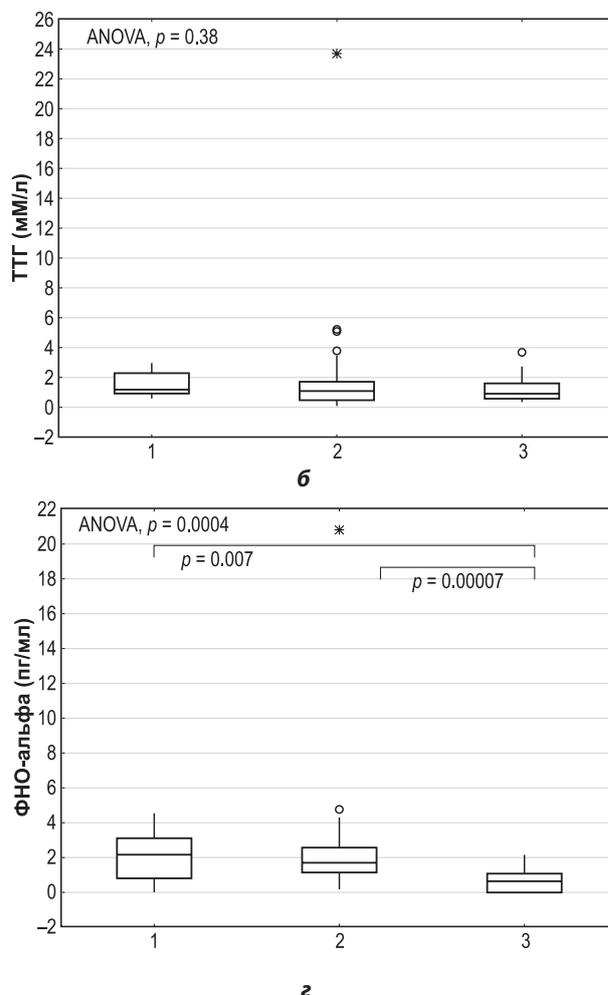


FIG. 1. Levels of free thyroxine (а), thyroid-stimulating hormone (б), C-reactive protein (в) and tumor necrosis factor alpha (з) in women of post-reproductive age in control group (1; n = 15), group with COVID-19 (2; n = 57) and group with asymptomatic course of the disease (3; n = 13)

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С COVID-19
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА
TABLE 1
DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH COVID-19 DEPENDING
ON THYROID STATUS

T4 св. 10,0–23,2 пМ/л	ТТГ 0,23–3,4 мМ/л	Пациенты с COVID-19
↔	↔	43 (75,4 %)
↔	↑	3 (5,3 %)
↔	↓	7 (12,3 %)
↑	↔	2 (3,5 %)
↓	↔	1 (1,75 %)
↓	↑	1 (1,75 %)

Примечание. ↔ – в пределах референсных значений; ↓ – ниже референсных значений; ↑ – выше референсных значений

Далее мы провели межгрупповой сравнительный анализ уровней исследуемых гормонов, результаты

которого свидетельствуют о повышении уровня Т4св. в группе женщин с COVID-19 (16,7 [14,2; 18,5] пМ/л) по сравнению с контролем (14,1 [12,4; 15,2] пМ/л) и группой переболевших COVID-19 бессимптомно (14,3 [12,7; 17,1] пМ/л) (рис. 1а). Не выявлено статистически значимой разницы по уровню ТТГ между исследуемыми группами (рис. 1б).

При этом уровень СРБ в группе женщин с COVID-19 (11,7 [6,8; 13,1] пг/мл) был закономерно выше по сравнению с контролем (3,4 [2,7; 9,7] пг/мл) и группой переболевших бессимптомно (2,2 [1; 6,3] пг/мл) (рис. 1в).

Выявлен более низкий уровень ФНО-альфа в группе переболевших без клинических признаков (0,6 [0,01; 1] пг/мл) по сравнению с контролем (2,11 [0,77; 3,08] пг/мл) и группой с COVID-19 (1,7 [1,1; 2,5] пг/мл) (рис. 1г). При анализе корреляционных взаимосвязей выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнями Т4св. и ФНО-альфа (рис. 2).

На заключительном этапе исследования мы провели сравнительный анализ изучаемых показателей у женщин

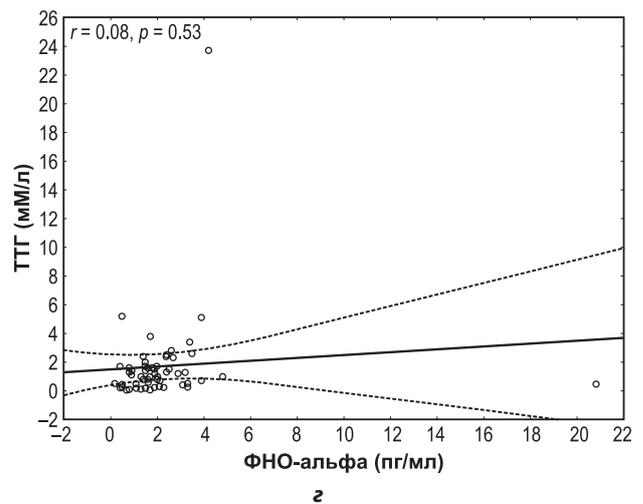
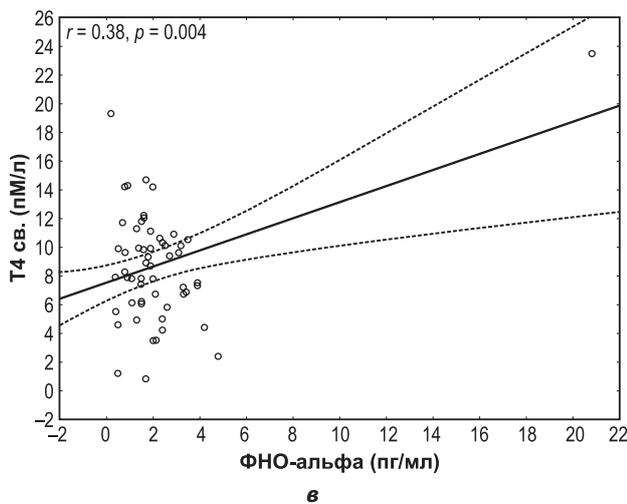
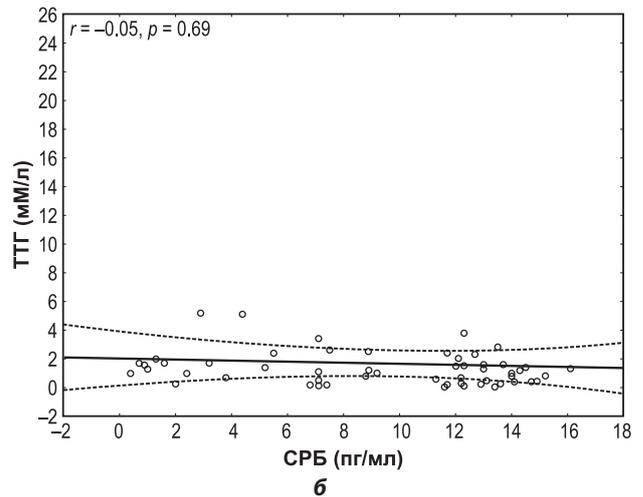
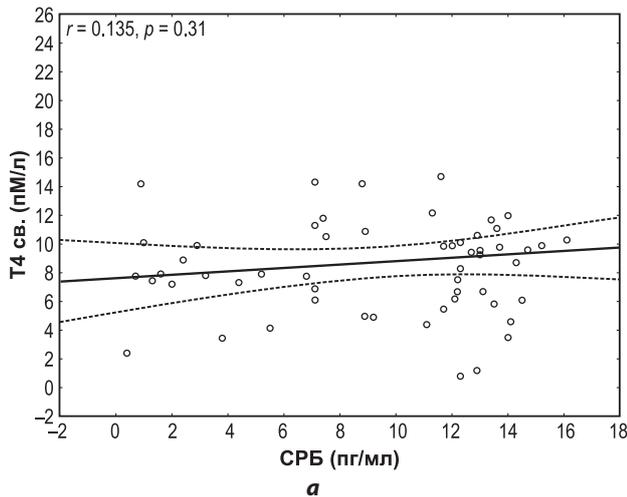
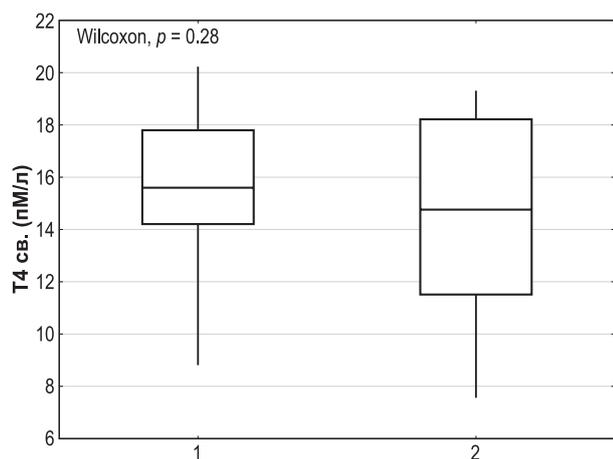
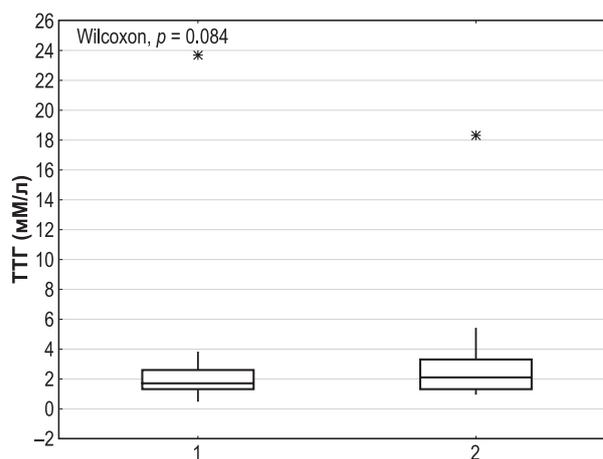


РИС. 2.
 Корреляционные взаимосвязи между уровнями С-реактивного белка (а, б), фактора некроза опухоли альфа (в, г) и тиреоидных гормонов у женщин пострепродуктивного возраста в острую фазу COVID-19

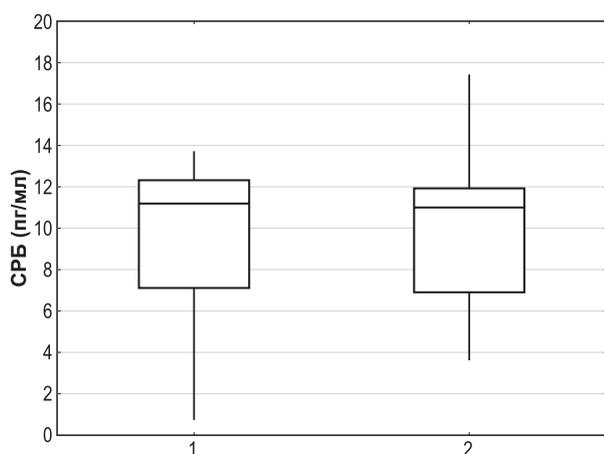
FIG. 2.
 Correlations between the levels of C-reactive protein (а, б), tumor necrosis factor alpha (в, г) and thyroid hormones in women of post-reproductive age in the acute phase of COVID-19



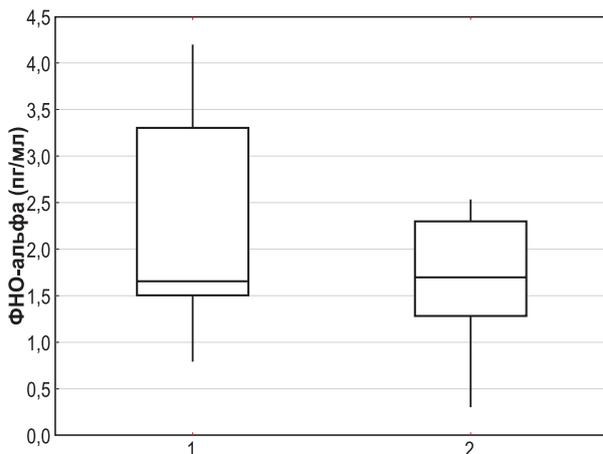
a



б



в



г

РИС. 3.

Уровни свободного тироксина (**а**), тиреотропного гормона (**б**), С-реактивного белка (**в**) и фактора некроза опухоли альфа (**г**) у женщин пострепродуктивного возраста в группах с COVID-19 (1; n = 14) и через 12 месяцев после COVID-19 (2; n = 14)

FIG. 3.

Levels of free thyroxine (**a**), thyroid-stimulating hormone (**б**), C-reactive protein (**в**) and tumor necrosis factor alpha (**г**) in women of post-reproductive age in groups with COVID-19 (1; n = 14) and 12 months after COVID-19 (2; n = 14)

в острой фазе COVID-19 и у этих же женщин через 12 месяцев после выздоровления. Мы не обнаружили каких-либо различий как по уровню тиреоидных гормонов, так и по содержанию СРБ и ФНО-альфа (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование впервые демонстрирует результаты оценки тиреоидного статуса у женщин пострепродуктивного возраста в отдалённом постковидном периоде. В проведённых ранее исследованиях у пациентов с COVID-19 была выявлена взаимосвязь низких концентраций свободного трийодтиронина (Т3св.), Т4св. и ТТГ с тяжестью COVID-19 и смертностью [22–24]. Однако результаты М. Chen и соавт. не продемонстрировали каких-либо изменений в содержании Т4св. при сниженных уровнях Т3св. и ТТГ; при этом уровни тиреоидных гормонов у пациентов сразу после выздоровления соответствовали контрольным значениям [25]. Полученные в нашем

исследовании результаты свидетельствуют о повышении Т4св. в острой фазе заболевания, что не согласуется с данными немногочисленных исследований, представленными выше. Известно, что основной функцией Т4св. является активация процессов метаболизма, что сопровождается повышением потребления клетками кислорода [26]. Это может быть взаимосвязано с изменением свободнорадикального гомеостаза в острой фазе COVID-19 [27–31], показанного в ряде работ и связанного, в том числе, с изменениями в работе щитовидной железы. Более того, в нашем исследовании была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь Т4св. с одним из основных медиаторов иммунного ответа, воспаления и апоптоза – ФНО-альфа, уровень которого повышается при аутоиммунных тиреопатиях [32]. При оценке уровня ФНО-альфа в условиях гипо- и гипертиреоза было показано повышение его уровня, при этом снижение уровня цитокина отмечалось при нормализации функции щитовидной железы только у пациентов с гипертиреозом после соответствующего лечения [33].

В настоящем исследовании не выявлено более высокого уровня ФНО-альфа у пациенток в острой фазе заболевания по сравнению с контролем, что может быть связано с пострепродуктивным возрастом женщин сравниваемых групп, поскольку известно о повышении уровня и важной роли данного цитокина в процессах старения [34]. Кроме того, участницами данного исследования были пациентки со среднетяжёлой степенью COVID-19, а статистически значимое повышение ФНО-альфа отмечено при тяжёлой и критической степени заболевания [21]. При этом стоит отметить, что уровень ФНО-альфа ниже у женщин того же возраста, переболевших бессимптомно, даже в сравнении с контролем, что, возможно, свидетельствует о лучшем функционировании у них органов и систем и более адаптированной иммунной системе. Результаты проведённого ранее исследования продемонстрировали в данной группе более высокие показатели физического и эмоционального здоровья [35].

При оценке тиреоидного статуса через 12 месяцев после перенесённого заболевания установлено сохранение повышенного уровня Т4св., а также контрольный уровень ТТГ у женщин. Исследований по изучению состояния щитовидной железы в постковидном периоде мало. Так, E. Urban и соавт. показали, что её объем через 2–7 месяцев после COVID-19 меньше, чем у здоровых людей, без существенной разницы в содержании тиреоидных гормонов [14], а B. Khoo и соавт. выявили повышение уровня ТТГ у переболевших COVID-19 до контрольных значений после 52–108 дней с момента госпитализации [15].

На наш взгляд, широкий возрастной диапазон выборки пациентов в проведённых ранее исследованиях может быть одной из причин их несоответствия результатам настоящего исследования уровня тиреоидных гормонов при COVID-19. В то же время появляется всё больше данных, свидетельствующих о повышении референтного диапазона ТТГ с возрастом, что может быть связано с нарушением обратной связи гипофиза с органом-мишенью у пожилых людей [19]. Результаты исследования N. Milinković и соавт., в котором были проанализированы 22 860 образцов сывороток с возрастной дифференцировкой, показали повышение уровня ТТГ у мужчин в возрастной группе старше 70 лет, а у женщин не выявлено различий между возрастными группами. Кроме того, были выявлены половые различия по уровню Т4св. в возрастных группах 31–40 и 41–50 лет с более низкими значениями у женщин [36]. Исходя из изложенного выше, представляется существенным учёт возрастного и гендерного аспектов при оценке состояния щитовидной железы.

Ограничения исследования

Среди ограничений проведённого исследования можно выделить небольшое количество пациенток, согласившихся пройти обследование через 12 месяцев после перенесённого COVID-19, а также небольшое количество женщин, которые были отнесены к контрольной группе, в связи с высокой распространённостью вируса SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о длительных изменениях тиреоидного статуса у женщин в пострепродуктивном периоде, переболевших COVID-19, и необходимости его контроля в долгосрочном постковидном периоде в целях своевременной диагностики развития патологических состояний щитовидной железы.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке при поддержке Совета по грантам Президента РФ (МД-3674.2022.1.4) с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1014-1015. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30633-4
2. Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Углева С.В., Авдеев С.Н., и др. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1). *Вестник РАМН*. 2022; 77(3): 199-207. doi: 10.15690/vramn2118
3. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(6): 767-772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012
4. Nekaeva ES, Bolshakova AE, Malysheva ES, Galova EA, Markarova EV, Nekrasova TA, et al. Gender characteristics of the novel coronavirus infection (COVID-19) in middle-aged adults. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2021; 13(4): 16-26. doi: 10.17691/stm2021.13.4.02
5. Prinelli F, Trevisan C, Noale M, Franchini M, Giacomelli A, Cori L, et al. EPICOV19 Working Group. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICOV19 survey: the hormonal hypothesis. *Maturitas*. 2022; 158: 61-69. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.11.015
6. Li L, Wang Z. Ovarian aging and osteoporosis. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1086: 199-215. doi: 10.1007/978-981-13-1117-8_13
7. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(3): 300-321. doi: 10.1093/humupd/dmw045
8. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018; 24(1): 44-49. doi: 10.1177/2053369117749675
9. Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Perez AI, Valenzuela R, Costa-Besada MA, Guerra MJ. Menopause and Parkinson's disease. Interaction between estrogens and brain renin-angiotensin system in dopaminergic degeneration. *Front Neuroendocrinol*. 2016; 43: 44-59. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.09.003

10. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16(2): 33-37. doi: 10.5114/pm.2017.68588
11. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: An update. *J Int Med Res*. 2022; 50(2): 3000605221082898. doi: 10.1177/03000605221082898
12. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022; 94(1): 54-62. doi: 10.1002/jmv.27292
13. Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Алешина Т.Н., Юсова М.А. Подострый тиреоидит, ассоциированный с COVID-19. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2021; 11(3): 15-24. doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-15-24
14. Urhan E, Karaca Z, Kara CS, Yuce ZT, Unluhizarci K. The potential impact of COVID-19 on thyroid gland volumes among COVID-19 survivors. *Endocrine*. 2022; 76: 635-641. doi: 10.1007/s12020-022-03019-6
15. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(2): e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830
16. National Institute for Health and Care Excellence. Managing the long-term effects of COVID-19. *COVID-19 Rapid Guideline*. London, UK; 2020; URL: www.nice.org.uk/guidance/ng188 [date of access: 01.03.2023].
17. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EclinicalMedicine*. 2021; 31: 100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683
18. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94(3): 378-388. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399
19. Jasim S, Gharib H. Thyroid and aging. *Endocr Pract*. 2018; 24(4): 369-374. doi: 10.4158/EP171796.RA
20. Fallahi P, Ferrari SM, Piaggi S, Luconi M, Cantini G, Gelmini S, et al. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: A review and experimental results. *Immunol Res*. 2018; 66(6): 710-722. doi: 10.1007/s12026-018-9056-x
21. Jia F, Wang G, Xu J, Long J, Deng F, Jiang W. Role of tumor necrosis factor- α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(21): 23895-23912. doi: 10.18632/aging.203663
22. Gong J, Wang DK, Dong H, Xia QS, Huang ZY, Zhao Y, et al. Prognostic significance of low TSH concentration in patients with COVID-19 presenting with non-thyroidal illness syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2021; 21(1): 111. doi: 10.1186/s12902-021-00766-x
23. Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J. The association between COVID-19 and thyroxine levels: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 12: 779692. doi: 10.3389/fendo.2021.779692
24. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(2): e926-e935. doi: 10.1210/clinem/dgaa813
25. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: A retrospective study. *Thyroid*. 2021; 31(1): 8-11. doi: 10.1089/thy.2020.0363
26. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Долгих М.И., и др. Тиреоидный статус и витамины-антиоксиданты у девушек различных этносов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101(2): 214-221.
27. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos FT, Marqueze LF, Cunha EB, Campos AC, et al. Susceptibility of the patients infected with SARS-CoV2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. *Free Radic Biol Med*. 2021; 165: 184-190. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.044
28. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(2): ID257. doi: 10.3390/antiox10020257
29. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol*. 2021; 48: ID102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181
30. Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *Int J Biomed*. 2022; 12(2): 242-246.
31. Semenova NV, Rychkova LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Nikitina OA, Petrova AG, et al. Superoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 51-53. doi: 10.1007/s10517-022-05491-6
32. Кравец Е.Б., Уразова О.И., Недосекова Ю.В., Роголева А.В. Об апоптозе лимфоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 56(3): 16-20.
33. Díez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble TNF- α receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57(4): 515-521. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x
34. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(6): 414-421. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
35. Вырупаева Е.В., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Даренская М.А., Колесников С.И., и др. Оценка общего состояния и качества жизни женщин пострепродуктивного возраста, перенёсших COVID-19 бессимптомно, и через 12 месяцев после среднетяжёлой формы заболевания. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2022-7-5-1-9
36. Milinković N, Ignjatović S, Žarković M, Jovičić S, Radosavljević B, Singh S, et al. Indirect estimation of age-related reference limits of thyroid parameters: A cross-sectional study of outpatients' results. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014; 74(5): 378-384. doi: 10.3109/00365513.2014.898324

REFERENCES

1. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1014-1015. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30633-4
2. Starodubov VI, Beregovykh VV, Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, Avdeev SN, et al. COVID-19 in Russia: Evolution of views on the pandemic. Report I. *Annals of the Russian Academy*

of Medical Sciences. 2022; 77(3): 199-207. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn2118

3. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(6): 767-772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012

4. Nekaeva ES, Bolshakova AE, Malysheva ES, Galova EA, Makarova EV, Nekrasova TA, et al. Gender characteristics of the novel coronavirus infection (COVID-19) in middle-aged adults. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2021; 13(4): 16-26. doi: 10.17691/stm2021.13.4.02

5. Prinelli F, Trevisan C, Noale M, Franchini M, Giacomelli A, Cori L, et al. EPICOV19 Working Group. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICOV19 survey: the hormonal hypothesis. *Maturitas.* 2022; 158: 61-69. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.11.015

6. Li L, Wang Z. Ovarian aging and osteoporosis. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1086: 199-215. doi: 10.1007/978-981-13-1117-8_13

7. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(3): 300-321. doi: 10.1093/humupd/dmw045

8. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health.* 2018; 24(1): 44-49. doi: 10.1177/2053369117749675

9. Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Perez AI, Valenzuela R, Costa-Besada MA, Guerra MJ. Menopause and Parkinson's disease. Interaction between estrogens and brain renin-angiotensin system in dopaminergic degeneration. *Front Neuroendocrinol.* 2016; 43: 44-59. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.09.003

10. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny.* 2017; 16(2): 33-37. doi: 10.5114/pm.2017.68588

11. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: An update. *J Int Med Res.* 2022; 50(2): 300605221082898. doi: 10.1177/03000605221082898

12. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022; 94(1): 54-62. doi: 10.1002/jmv.27292

13. Timofeeva LA, Aleksandrov YuK, Aleshina TN, Yusova MA. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *REJR.* 2021; 11(3): 15-24. (In Russ.). doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-15-24

14. Urhan E, Karaca Z, Kara CS, Yuce ZT, Unluhizarci K. The potential impact of COVID-19 on thyroid gland volumes among COVID-19 survivors. *Endocrine.* 2022; 76: 635-641. doi: 10.1007/s12020-022-03019-6

15. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(2): e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830

16. National Institute for Health and Care Excellence. Managing the long-term effects of COVID-19. *COVID-19 Rapid Guideline.* London, UK; 2020; URL: www.nice.org.uk/guidance/ng188 [date of access: 01.03.2023].

17. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almago F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021; 31: 100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683

18. Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, Migunova EV, Leshchinskaya OV, Kalmanova EN, et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022; 94(3): 378-388. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399

19. Jasim S, Gharib H. Thyroid and aging. *Endocr Pract.* 2018; 24(4): 369-374. doi: 10.4158/EP171796.RA

20. Fallahi P, Ferrari SM, Piaggi S, Luconi M, Cantini G, Gelmini S, et al. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: A review and experimental results. *Immunol Res.* 2018; 66(6): 710-722. doi: 10.1007/s12026-018-9056-x

21. Jia F, Wang G, Xu J, Long J, Deng F, Jiang W. Role of tumor necrosis factor- α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(21): 23895-23912. doi: 10.18632/aging.203663

22. Gong J, Wang DK, Dong H, Xia QS, Huang ZY, Zhao Y, et al. Prognostic significance of low TSH concentration in patients with COVID-19 presenting with non-thyroidal illness syndrome. *BMC Endocr Disord.* 2021; 21(1): 111. doi: 10.1186/s12902-021-00766-x

23. Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J. The association between COVID-19 and thyroxine levels: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 12: 779692. doi: 10.3389/fendo.2021.779692

24. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(2): e926-e935. doi: 10.1210/clinem/dgaa813

25. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: A retrospective study. *Thyroid.* 2021; 31(1): 8-11. doi: 10.1089/thy.2020.0363

26. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, Rashidova MA, Dolgikh MI, et al. Thyroid status and antioxidant vitamins in girls of various ethnic groups. *Russian Journal of Physiology.* 2015; 101(2): 214-221. (In Russ.).

27. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos FT, Marqueze LF, Cunha EB, Campos AC, et al. Susceptibility of the patients infected with SARS-CoV2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. *Free Radic Biol Med.* 2021; 165: 184-190. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.044

28. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(2): 1D257. doi: 10.3390/antiox10020257

29. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2021; 48: 102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181

30. Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *Int J Biomed.* 2022; 12(2): 242-246.

31. Semenova NV, Rychkova LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Nikitina OA, Petrova AG, et al. Superoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173(1): 51-53. doi: 10.1007/s10517-022-05491-6

32. Kravets EB, Urazova OI, Nedosekova YuV, Rogaleva AV. On apoptosis of blood lymphocytes in autoimmune thyroid diseases. *Problems of Endocrinology.* 2010; 56(3): 16-20. (In Russ.).

33. Díez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble TNF- α receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57(4): 515-521. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x

34. Topolyanskaya SV. Tumor necrosis factor-alpha and age-related pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(6):414-421. (In Russ.), doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421

35. Vyrupeva EV, Semenova NV, Rychkova LV, Petrova AG, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, et al. Assessment of the general condition and quality of life of women of post-reproductive age after asymptomatic COVID-19 and 12 months after moderate

COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. (In Russ.), doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.9

36. Milinković N, Ignjatović S, Žarković M, Jovičić S, Radosavljević B, Singh S, et al. Indirect estimation of age-related reference limits of thyroid parameters: A cross-sectional study of outpatients' results. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014; 74(5): 378-384. doi: 10.3109/00365513.2014.898324

Сведения об авторах

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Вырупаева Екатерина Викторовна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: goliafm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7954-9570>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Ахмедзянова Маргарита Рашидовна – младший научный сотрудник лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: margarita.axmedzyanova@mail.ru

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mops_my@front.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Academician of the RAS, Chief Scientific Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Professor, Lomonosov Moscow State University, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Ekaterina V. Vyrupeva – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: goliafm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7954-9570>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infectology and Immunophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Margarita R. Akhmedzyanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: margarita.axmedzyanova@mail.ru

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>, e-mail: mops_my@front.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>