

Патогенетические механизмы нарушения функции щитовидной железы при COVID-19

А.А. Михайлова¹, Д.И. Лагутина¹, А.Т. Черникова¹, Ф.М. Радугин¹, А.А. Быстрова^{1,2}, Т.Л. Каронова^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
armikhaylova@yandex.ru

Аннотация

Настоящий обзор суммирует сведения об основных патогенетических механизмах нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), ассоциированных с COVID-19. На сегодняшний день в литературе имеются указания на прямой механизм повреждения тиреоцитов и тиреотрофов посредством связывания SARS-CoV-2 с мембранными белками (ангиотензинпревращающий фермент 2, трансмембранная протеаза серина-2, нейропилин-1, интегриновые и обонятельные рецепторы) на поверхности клеток. К настоящему моменту опубликованы данные, подтверждающие наличие SARS-CoV-2 в образце ткани ЩЖ. Вместе с тем рассматривается возможность непрямого (иммуноопосредованного) поражения ЩЖ, связанного с развитием гипервоспалительного синдрома, гиперцитокинемией и цитотоксическими эффектами Т-клеток. Накапливается все больше данных о случаях деструктивных тиреоидитов и манифестации аутоиммунных заболеваний ЩЖ у пациентов с COVID-19. Дополнительно известно, что на показатели тиреоидного статуса могут влиять препараты, применяемые для лечения новой коронавирусной инфекции, в частности глюкокортикостероиды и гепарины. Уточнение патогенетических аспектов дисфункции ЩЖ, вызванной SARS-CoV-2, может иметь клиническое значение для выбора тактики ведения пациентов как в острый, так и постковидный периоды инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, щитовидная железа, тиреотропный гормон, ангиотензинпревращающий фермент 2, цитокиновый шторм, глюкокортикостероиды, Т-клетки.

Для цитирования: Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Черникова А.Т., Радугин Ф.М., Быстрова А.А., Каронова Т.Л. Патогенетические механизмы нарушения функции щитовидной железы при COVID-19. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 30–35. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0062

Pathogenetic mechanisms of thyroid dysfunction in COVID-19

Arina A. Mikhailova¹, Dar'ya I. Lagutina¹, Alena T. Chernikova¹, Fedor M. Radugin¹, Anna A. Bystrova^{1,2}, Tat'yana L. Karonova^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
armikhaylova@yandex.ru

Abstract

This review focuses on the main pathogenic mechanisms of thyroid dysfunction associated with COVID-19. Direct and indirect (immune-mediated) mechanisms are currently being discussed. Thyrocytes and thyrotrophs could be damaged directly through SARS-CoV-2 binding to membrane proteins (ACE2, TMPRSS2, NRP1, integrin and olfactory receptors) on the cell surface. To date, SARS-CoV-2 has been detected in thyroid tissue. Indirect (immune-mediated) mechanism results from cytokine storm and cytotoxic effects of T cells related to SARS-CoV-2 infection. Recently, data on destructive thyroiditis and autoimmune thyroid diseases in patients with COVID-19 have been accumulating. Additionally, thyroid status can be affected by medications (glucocorticosteroids, heparins) used for COVID-19 treatment. Future studies may clarify pathogenetic aspects of thyroid dysfunction caused by SARS-CoV-2 for better patient management in acute and post-COVID period.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, thyroid gland, thyroid-stimulating hormone, angiotensin-converting enzyme 2, cytokine storm, glucocorticosteroids, T-cells.

For citation: Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Chernikova A.T., Radugin F.M., Bystrova A.A., Karonova T.L. Pathogenetic mechanisms of thyroid dysfunction in COVID-19. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 30–35. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0062

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – высококонтагиозное заболевание, возбудителем которого является вирус SARS-CoV-2 из семейства РНК-содержащих β-коронавирусов [1]. COVID-19 наносит значительный вред многим системам органов и представляет серьезную проблему для мирового здравоохранения, приводя к развитию таких потенциально летальных осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром, сепсис и острая сердечная недостаточность [2].

Анализ литературных данных позволяет говорить как о прямом, вызванном инфицированием клеток-мише-

ней, так и непрямым (иммуноопосредованном) повреждении тканей различных органов, характеризующемся повышением уровня цитокинов и активацией системы комплемента в сочетании с нарушениями гемостаза, что обуславливает широкий спектр клинических проявлений [3].

Следует отметить, что в литературе появляется все больше указаний относительно отрицательного влияния COVID-19 и на эндокринную систему, в частности, на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Так, в 2021 г. L. Giovanella и соавт. с целью обобщения имеющихся данных был выполнен систематический обзор с объемом

выборки 1237 пациентов, посвященный оценке нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с COVID-19. Авторами была обнаружена значительная неоднородность в исследованиях, а распространенность дисфункции ЩЖ, по данным лабораторных тестов, варьировала от 13 до 64%. Также сообщалось о положительной корреляции между дисфункцией ЩЖ и тяжестью течения COVID-19 [4].

Патогенетические аспекты поражения тканей и органов при новой коронавирусной инфекции остаются до конца не ясными. В литературе можно встретить описания как прямых, так и непрямых механизмов повреждения ЩЖ, ассоциированного с COVID-19. Дополнительно стало известно о возможном влиянии препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции, на работу ЩЖ. Данный обзор суммирует сведения об основных патогенетических механизмах нарушения функции ЩЖ, ассоциированных с COVID-19.

Прямые механизмы повреждения щитовидной железы при COVID-19

Спайковый (S) белок представляет собой гликопротеин, который проецируется на наружную поверхность SARS-CoV-2, образуя структуру, подобную «короне». Ключевой механизм проникновения вируса в клетку обусловлен его связыванием с человеческим ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2), который играет роль рецептора для начального распознавания с последующим эффективным слиянием мембран [5]. Показано, что эктодомен белка S, в частности его S1-субъединицы, прочно связывается с АПФ-2 в его пептидазном домене [6]. Важно отметить, что методы молекулярного анализа подтверждают повышенную экспрессию АПФ-2 не только в образцах тканей легких, сердца, почек, тонкой кишки, но и в ткани ЩЖ, что позволяет рассматривать ее в качестве потенциальной мишени для прямого поражения SARS-CoV-2 [7, 8]. Нельзя исключить и вторичный характер поражения ЩЖ, учитывая наличие положительной экспрессии АПФ-2 в тканях гипофиза [7].

Установлено, что внедрение SARS-CoV-2 в клетки ЩЖ может обеспечиваться и другими рецепторными комплексами. Например, АПФ-2-ассоциированной протеазой, а именно – трансмембранной протеазой серина 2 (TMPRSS2). Ее роль связана с облегчением слияния вирусного трансмембранного домена S-белка с АПФ-2 клеточной мембраны, что приводит к последующей репликации РНК коронавируса внутри клетки [5].

A. Facchiano и соавт. указали на положительную экспрессию TMPRSS2 в ткани ЩЖ, что также позволяет предполагать прямой механизм повреждения вирусом SARS-CoV-2 с последующим развитием заболеваний ЩЖ как в остром, так и в постковидном периоде инфекции [9]. Дополнительно W. Dickson и соавт. описали случай метастаза папиллярного рака ЩЖ в легком, который был положителен на SARS-CoV-2 и коэкспрессировал АПФ-2 и TMPRSS2 [10].

Другая основная группа структурных белков плазматической мембраны, которая также может быть вовлечена в клеточную инвазию SARS-CoV-2, представлена интегринными [11]. Стоит отметить, что тироксин (Т4) регулирует экспрессию интегринов, в связи с чем ряд авторов высказывают предположение о положительном влиянии периферических гормонов ЩЖ на проникновение SARS-CoV-2 в клетку посредством модуляции интегринных рецепторов [12].

Кроме того, описана роль и других трансмембранных рецепторов, таких как нейропилин-1 (NRP1), который способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку, определяя его тропность к соответствующим тканям и органам [13]. В организме человека NRP1 экспрессируется в ЩЖ, паращитовидных железах, надпочечниках и яичках [14].

В последнее время появляются данные о периферической экспрессии обонятельных рецепторов (ОР), в том числе и в ЩЖ [15]. Как известно, нарушение передачи сигналов/функций ОР в нейроэпителии или обонятельной луковице представляет собой молекулярный механизм, лежащий в основе anosмии у пациентов с COVID-19 [16]. Поскольку для ОР характерна коэкспрессия совместно с ключевыми рецепторами внедрения в клетки SARS-CoV-2, указанными выше (АПФ-2, TMPRSS2), было высказано предположение, что взаимодействие COVID-19 с ОР других периферических органов, в том числе и ЩЖ, может обуславливать дальнейшее нарушение их функции как в остром, так и в постковидном периоде.

Основные рецепторы, для которых описана роль в инфицировании клеток ЩЖ SARS-CoV-2, схематично представлены на рис. 1.

До настоящего времени с помощью методов световой и электронной микроскопии, иммуногистохимии и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР) не удалось подтвердить проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки ЩЖ и гипофиза [17]. Однако возможное прямое цитотоксическое воздействие

Рис. 1 Основные рецепторы, участвующие в инфицировании клеток ЩЖ SARS-CoV-2.

Fig. 1. The main receptors involved in the infection of thyroid cells with SARS-CoV-2.



вирусов семейства *Coronaviridae* отмечалось еще в 2002 г. в период вспышки SARS-CoV. Так, Y. Ding и соавт. не обнаружили вирус SARS-CoV в ЩЖ, однако J. Gu и соавт. указали на положительные по геномной последовательности SARS-CoV лимфоциты и моноциты в сосудистом русле ЩЖ при аутопсийном исследовании [18, 19]. В тот же период в работе L. Wei и соавт. был описан апоптоз фолликулярных клеток ЩЖ у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом при патологоанатомическом исследовании [20]. В исследованиях, сообщавших о гистопатологических данных повреждения ЩЖ у пациентов с SARS-CoV-2, имеются указания на лимфоцитарную инфильтрацию интерстиция ЩЖ, а также разрушение фолликулярных клеток [21, 22]. Важно отметить, что в январе 2022 г. M. Tanda и соавт. описали случай выявления вируса SARS-CoV-2 в образце тиреоидной ткани пациента с первичной саркомой ЩЖ, не имеющего клинических и лабораторных признаков COVID-19 и вакцинации в анамнезе [23]. Ранее подобные случаи в литературе описаны не были.

Как было указано выше, повреждение ЩЖ, связанное с COVID-19, может быть вторичным по отношению к поражению гипоталамо-гипофизарной системы. Во время вспышки SARS-CoV в работе L. Wei и соавт. было показано, что иммуногистохимическое окрашивание тиреотрофов аденогипофиза значительно ослаблено у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом [24]. Дополнительно вирусные частицы SARS-CoV-2 были обнаружены в лобных долях головного мозга и эндотелии мозговых капилляров [25]. В то же время известно, что, воздействуя на центральную нервную систему, инфекция COVID-19 ухудшает обоняние и вкусовое восприятие [26]. Приведенные данные не позволяют исключить вторичный генез нарушения функции ЩЖ при новой коронавирусной инфекции, обусловленный повреждением структур центральной нервной системы SARS-CoV-2.

Таким образом, особенности рецепторного аппарата клеток гипоталамуса, гипофиза и ЩЖ, даже при отсутствии на сегодняшний день явных доказательств инфицирования SARS-CoV-2, позволяют сделать предположение о возможности прямого воздействия коронавируса на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось, что требует проведения дальнейших исследований.

Непрямые (иммуноопосредованные) механизмы повреждения щитовидной железы при COVID-19

Как уже сказано ранее, патогенетическая связь поражения ЩЖ и COVID-19 остается до конца не ясной. Считается, что повреждение ЩЖ при новой коронавирусной инфекции может быть обусловлено развитием гипервоспалительного синдрома, характеризующегося повышением уровня цитокинов, нарушением системы гемостаза и последующим развитием полиорганной недостаточности.

Цитокиновый шторм представляет собой неконтролируемую и чрезмерную реакцию иммунной, коагуляционной и комплементарной систем и приводит к гиперсекреции провоспалительных цитокинов. К основным цито-

кинам, вовлеченным в COVID-19-ассоциированный цитокиновый шторм, относятся интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α и интерферон γ . Гиперцитокинемия, в свою очередь, вызывает повреждение эпителиальных и эндотелиальных клеток, индуцируя процесс апоптоза, что приводит к повышенной проницаемости сосудов и системной полиорганной недостаточности [27]. Такой же механизм предполагается и в отношении повреждения ЩЖ. Так, в ретроспективном исследовании, в которое были включены 287 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, частота тиреотоксикоза, связанного с деструктивным тиреоидитом (в отсутствие антител к рецептору тиреотропного гормона – ТТГ), составила 20,2%. Авторами сообщалось о положительной корреляционной связи между уровнем ИЛ-6 и степенью выраженности тиреотоксического синдрома у пациентов с COVID-19 [28]. В связи с этим складывается представление о ключевой роли гиперцитокинемии и цитотоксических эффектов Т-клеток в развитии деструктивных форм тиреоидитов при новой коронавирусной инфекции [29–31].

Кроме того, такие аутоиммунные осложнения, как антифосфолипидный синдром, аутоиммунная тромбоцитемия, гемолитическая анемия и синдром Гийена–Барре, были зарегистрированы в разные временные точки с момента заражения у пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 [32]. Метаанализ J. Anaya и соавт. свидетельствует о повышенной распространенности таких аутоантител, как ревматоидный фактор и антитела к ядерным антигенам, у пациентов с COVID-19 [33]. Дополнительно накапливается все больше данных о впервые выявленных аутоиммунных заболеваниях после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Так, С. Sañas предлагает гипотезу развития аутоиммунных процессов в постковидном периоде, основанную на преходящей иммуносупрессии с последующей чрезмерной активацией иммунной системы [34].

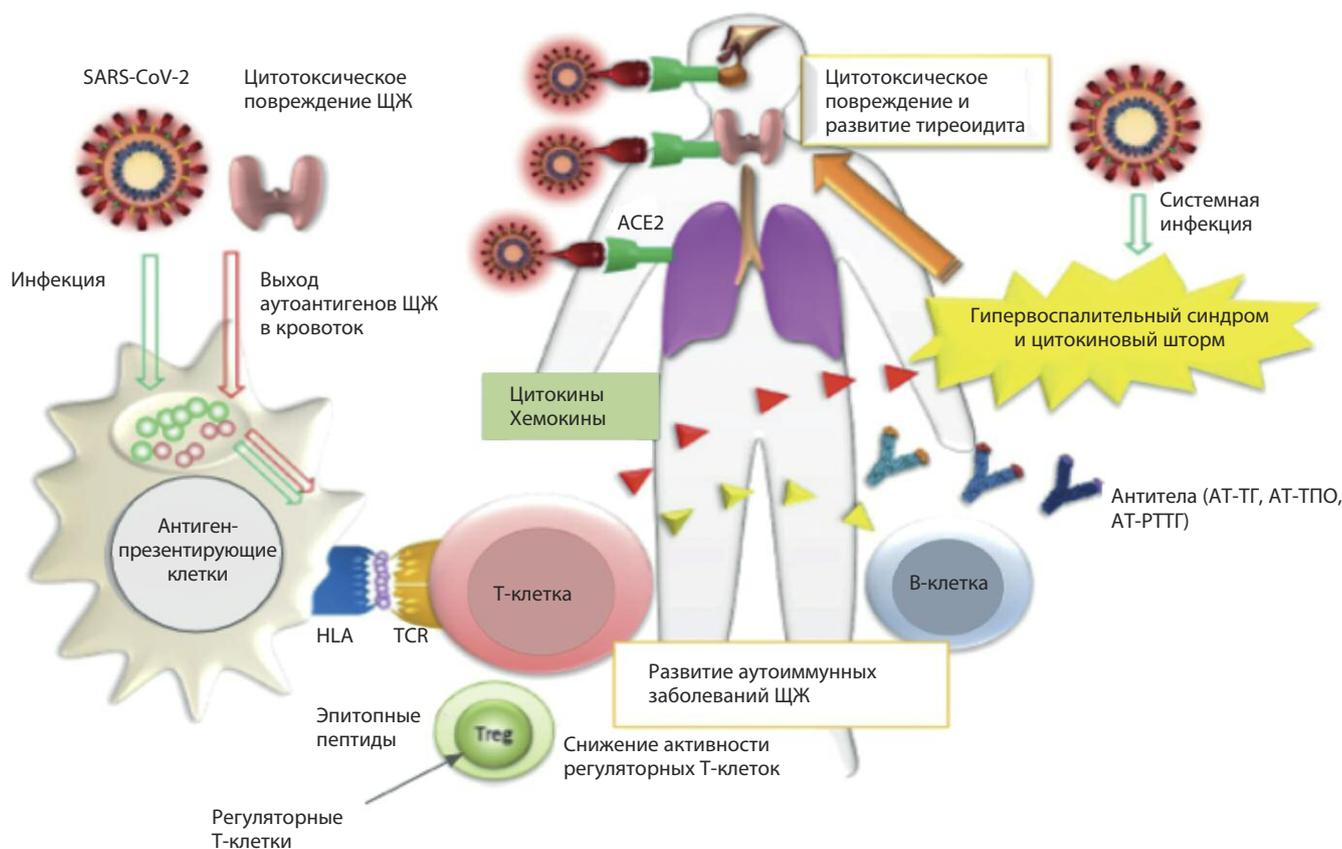
Предполагается, что гипервоспалительный синдром при COVID-19 может способствовать манифестации и эндокринных аутоиммунных заболеваний, включая болезнь Грейвса и хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото, а также приводить к активации предшествующего их латентного течения с формированием клинически развернутой картины [35–37].

В недавнем исследовании были представлены доказательства возможной молекулярной мимикрии между белками коронавируса и антигенами тканей человека. В частности, антитела к SARS-CoV-2 давали положительную реакцию с образцами тиреоидной ткани, а эпителиальное картирование показало гомологическое сходство между S-белком, нуклеопротеинами SARS-CoV-2 и антигенами ткани ЩЖ [38].

Предполагаемая последовательность событий и основные звенья патогенеза иммуноопосредованного поражения ЩЖ у пациентов с COVID-19 представлены на рис. 2.

Как видно из представленных данных, SARS-CoV-2 поражает системы органов через звенья приобретенного и

Рис. 2. Предполагаемый не прямой механизм повреждения щитовидной железы при COVID-19 (адаптировано: H. Inaba, T. Aizawa, 2021 [39]).
 Fig. 2. The alleged indirect mechanism of thyroid damage in COVID-19 (adapted from H. Inaba, T. Aizawa, 2021 [39]).



врожденного иммунитета. На поверхности главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующей клетки представлен эпитопный пептид SARS-CoV-2, который распознается Т-клетками. Развитие гипервоспалительного синдрома и цитокинового шторма ведет к цитотоксическому повреждению ЩЖ иммунными клетками с развитием тиреоидита. Возникновение аутоиммунного заболевания ЩЖ или активация уже существующей латентной патологии происходит вследствие попадания аутоантигенов ЩЖ в системный кровоток, которые также представляются главным комплексом гистосовместимости на поверхности антигенпрезентирующей клетки.

Таким образом, гипотеза о взаимосвязи SARS-CoV-2 с различными поражениями ЩЖ вследствие иммуноопосредованных механизмов, несомненно, заслуживает дальнейшего изучения.

Дисфункция щитовидной железы на фоне применения лекарственных препаратов для лечения COVID-19

На сегодняшний день известно, что на показатели тиреоидного статуса могут влиять препараты, применяемые для лечения новой коронавирусной инфекции.

Так, известно, что глюкокортикостероиды (ГКС) обладают выраженными противовоспалительным и иммуносупрессивным действиями, благодаря чему широко ис-

пользуются при лечении COVID-19 средней и тяжелой степени. В то же время ГКС могут оказывать влияние на уровень ТТГ и периферических гормонов ЩЖ.

Результаты исследования M. Samuels показали, что физиологические колебания уровня эндогенного кортизола могут контролировать секрецию ТТГ. При этом минимальные значения ТТГ наблюдались в те периоды времени, когда уровень кортизола был наиболее высоким [40]. Вероятно, ГКС подавляют секрецию ТТГ за счет прямого действия на тиреотрофы и снижения экспрессии генов тиреотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе [41, 42]. Установлено, что снижение уровня ТТГ наблюдалось даже при лечении низкими дозами дексаметазона [43]. В работе M. Elston и соавт. был описан случай снижения уровня ТТГ и свободного трийодтиронина (Т3) в первые 8–48 ч после однократного назначения 8 мг дексаметазона [44].

Кроме этого, ГКС оказывают периферическое действие за счет снижения активности дейодиназы 3-го типа и уменьшения уровня Т3, что ведет к усилению превращения Т4 в реверсивный Т3 [45]. Также в исследовании A. Bianco и соавт. было показано, что низкий уровень Т3 после приема высоких доз ГКС может быть связан с увеличением клиренса Т3 путем 5-дейодирования, осуществляемого дейодиназой 3-го типа [46]. Еще одной причиной снижения уровня свободного Т3 служит нарушение периферической конверсии Т4 в Т3 [47].

С особым вниманием следует оценивать тиреоидный статус и у пациентов, получающих терапию гепаринами. O. Koulouri и соавт. в своей работе показали, что гепарины способны вытеснять гормоны ЩЖ из связи с рецептором ТТГ, что в дальнейшем может отразиться на уровнях свободных Т3 и Т4 при лабораторном определении [48]. Показано, что гепарин высвобождает эндотелиальную липопротеинлипазу из эндотелия, что приводит к повышению концентрации неэстерифицированных жирных кислот в плазме крови, которые, в свою очередь, конкурируют с тиреоидными гормонами за сайты связывания на рецепторе ТТГ. Известно, что данный эффект наиболее выражен в случае длительного хранения образцов крови перед выполнением анализа [49, 50].

Важным компонентом терапии новой коронавирусной инфекции у пациентов с тяжелым течением заболевания являются ингибиторы ИЛ-6. В настоящий момент не описано случаев негативного влияния данной группы препаратов на функцию ЩЖ. Более того, тоцилизумаб (один из препаратов, применяющихся для лечения цитокинового шторма) нашел свое применение в эндокринологической практике, показав эффективность при лечении эндокринной офтальмопатии. Отмечено, что при терапии тоцилизумабом у пациентов с болезнью Грейвса наблюдаются снижение фракции стимулирующих анти-

тел и увеличение фракции нестимулирующих антител к рецептору ТТГ, при этом общий уровень антител к рецептору ТТГ не снижается [51, 52]. Данных о нарушении тиреоидного статуса на фоне терапии тоцилизумабом в настоящий момент не представлено. Таким образом, на сегодняшний день не отмечаются негативные в отношении ЩЖ эффекты применения ингибиторов ИЛ-6.

Заключение

На сегодняшний день дисфункцию ЩЖ можно рассматривать как одно из проявлений новой коронавирусной инфекции. Дальнейшего изучения, несомненно, заслуживают не только механизмы повреждения ЩЖ, но и вопросы влияния лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19. Уточнение патогенетических аспектов поражения ЩЖ, вызванного SARS-CoV-2, может иметь клиническое значение для выбора тактики ведения пациентов как в острый, так и постковидный периоды инфекции.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2020-901 от 13.11.2020).

Conflict of interests. The study was sponsored by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901 dated 13.11.2020).

Литература / References

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5 (4): 536–44.
2. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* 2020; 368.
3. Coperchini F, Chiovato L, Croce L et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 25–32.
4. Giovanella L, Ruggeri RM, Ovčariček PP et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *Clin Transl Imaging* 2021; 11: 1–8.
5. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020; 181 (2): 281–92.
6. Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367 (6483): 1260–3.
7. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9 (1): 45.
8. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2021; 44 (5): 1085–90.
9. Facchiano A, Facchiano F, Facchiano A. An investigation into the molecular basis of cancer comorbidities in coronavirus infection. *FEBS Open Bio* 2020; 10 (11): 2363–74.
10. Wong DWL, Klinkhammer BM, Djurdjaj S et al. Multisystemic Cellular Tropism of SARS-CoV-2 in Autopsies of COVID-19 Patients. *Cells* 2021; 10 (8): 1900. DOI: 10.3390/cells10081900
11. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res* 2020; 177.
12. Davis PJ, Lin HY, Herbergs A et al. Coronaviruses and integrin $\alpha\beta 3$: does thyroid hormone modify the relationship? *Endocr Res* 2020; 45 (3): 210–5.
13. Daly JL, Simonetti B, Klein K et al. Neupilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 2020; 370 (6518): 861–5.
14. Kothandaraman N, Anantharaj R, Xue B et al. COVID-19 Endocrinopathy with Hindsight from SARS. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2021; 320 (1): E139–50.
15. Kerslake R, Hall M, Randeva HS et al. Coexpression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a COVID19 symptom. *Int J Mol Med* 2020; 46 (3): 949–56.
16. Pellegrino R, Cooper KW, Di Pizio A et al. Corona viruses and the chemical senses: Past, present, and future. *Chem Senses* 2020; 45 (6): 415–22.
17. Bradley BT, Maioli H, Johnston R et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series [published correction appears in *Lancet* 2020; 396 (10247): 312]. *Lancet* 2020; 396 (10247): 320–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2
18. Ding Y, He L, Zhang Q et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203 (2): 622–30.
19. Gu J, Gong E, Zhang B et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202 (3): 415–24.
20. Wei L, Sun S, Xu CH et al. Pathology of the Thyroid in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Hum Pathol* 2007; 38: 95–102.
21. Yao XH, TY L, ZC H et al. Histopathological study of new coronavirus pneumonia (COVID-19) in three patients. *Chin J Pathol* 2020; 49.
22. Hanley B, Naresh K, Roufousse C et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe Published* 2020; 1 (6): 245–53.
23. Tanda ML, Ippolito S, Gallo D et al. SARS-CoV-2 detection in primary thyroid sarcoma: coincidence or interaction? *J Endocrinol Invest* 2022; 5: 1–5.
24. Wei L, Sun S, Zhang J et al. Endocrine Cells of the Adenohypophysis in Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol* 2010; 88 (4): 723–30.
25. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020; 92 (7): 699–702.
26. Marshall M. Covid's Toll on Smell and Taste: What Scientists do and Don't Know. *Nature* 2021; 589 (7842): 342–3.
27. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490): 473–4.
28. Lania A, Sandri MT, Cellini M et al. Thyrotoxicosis in Patients With COVID-19: The THYRCOV Study. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 381–7.

29. Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI et al. A Case of Postpartum Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Infection. *Endocr J* 2021; 68 (3): 371–4.
30. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D et al. Sars-CoV-2-Related Atypical Thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 739–41.
31. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506.
32. Ruggeri RM, Campenni A, Deandreis D et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Review of Clinical Immunology* 2021; 17 (7): 737–59.
33. Anaya JM, Monsalve DM, Rojas M et al. Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19. *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100091.
34. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses* 2020; 145: 110345.
35. Tee LY, Hajanto S, Rosario BH. Covid-19 Complicated by Hashimoto's Thyroiditis. *Singapore Med J* 2021; 62 (5): 265.
36. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. Sars-COV-2 as a Trigger for Autoimmune Disease: Report of Two Cases of Graves' Disease After COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2020; 43: 1527–8.
37. Harris A, Al Mushref M. Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE Clin Case Rep* 2021; 7 (1): 14–6.
38. Aristo V, Elroy V, Datis K. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front Immunol* 2021; 19: 11.
39. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid-Progress and Perspectives. *Front. Endocrinol* 2021; 12: 708333.
40. Samuels MH. Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insufficiency: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (4): 1388–93.
41. John CD, Christian HC, Morris JF et al. Kinase-dependent regulation of the secretion of thyrotrophin and luteinizing hormone by glucocorticoids and annexin 1 peptides. *J Neuroendocrinol* 2003; 15 (10): 946–57.
42. Alkemade A, Unmehopa UA, Wiersinga WM et al. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (1): 323–7.
43. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121 (1): 95–100.
44. Elston MS et al. Duration of cortisol suppression following a single dose of dexamethasone in healthy volunteers: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Anaesth Intens Care* 2013; 41: 596–601.
45. LoPresti JS, Eigen A, Kaptein E et al. Alterations in 3,3',5'-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone, and thyroxine administration in man. *J Clin Invest* 1989; 84 (5): 1650–6. DOI: 10.1172/JCI114343
46. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B et al. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23 (1): 38–89. DOI: 10.1210/edrv.23.1.0455
47. Burr WA et al. Effect of a single dose of dexamethasone on serum concentrations of thyroid hormones. *Lancet* 1976; 308: 58–61.
48. Koulouri O, Moran C, Halsall D et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 745–62.
49. Mendel CM, Frost PH, Cavalieri RR. Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxine in human serum: the role of albumin. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63 (6): 1394–9.
50. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65 (6): 1259–64.
51. Vanucchi G, Campi I, Bonomi M et al. Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 436–43.
52. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid* 2006; 16: 709–10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Михайлова Арина Алексеевна – ординатор каф. по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

E-mail: armikhaylova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6066-3525; eLibrary SPIN: 8835-5931

Arina A. Mikhailova – Medical Resident, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: armikhaylova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6066-3525; eLibrary SPIN: 8835-5931

Лагутина Дарья Ивановна – ординатор каф. по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

E-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6198-5278

Dar'ya I. Lagutina – Medical Resident, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6198-5278

Черникова Алёна Тимуровна – мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: arabicaa@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4878-6909; eLibrary SPIN: 6051-7214

Alena T. Chernikova – Research Assistant, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: arabicaa@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4878-6909; eLibrary SPIN: 6051-7214

Радугин Федор Михайлович – аспирант каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: radugin.f.m@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3224-1573; eLibrary SPIN: 7043-3620

Fedor M. Radugin – Graduate Student, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: radugin.f.m@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3224-1573; eLibrary SPIN: 7043-3620

Быстрова Анна Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»; вед. науч. сотр. НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: abystrova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0904-8575; eLibrary SPIN: 5188-6011

Anna A. Bystrova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Almazov National Medical Research Centre. E-mail: abystrova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0904-8575; eLibrary SPIN: 5188-6011

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. НИЛ клинической эндокринологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1547-0123; eLibrary SPIN: 3337-4071

Tat'yana L. Karonova – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre; Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1547-0123; eLibrary SPIN: 3337-4071

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.02.2022