

На правах рукописи

Хабаров Олег Робертович

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ SARS-COV-2
НА ХИРУРГИЧЕСКУЮ ПАТОЛОГИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.3.3. Патологическая физиология

3.1.9. Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент;

Безруков Олег Филиппович, доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Жданова Екатерина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Черников Роман Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий хирургическим (эндокринологическим) отделением Клиники высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» декабря 2025 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.01 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Е. Ю. Зяблицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Каждый четвертый житель планеты имеет тиреоидную патологию на протяжении жизни. Рак щитовидной железы (ЩЖ) – самое частое злокачественное новообразование (ЗНО) эндокринной системы. У россиян, заболевших ЗНО в возрасте до 30 лет, рак ЩЖ занимает 2 место и составляет 12,6 %. У молодых женщин он лидирует (18,2 %). Темп прироста заболеваемости раком ЩЖ превосходит все другие локализации в России и в мире. За 2013-2023 гг. заболеваемость выросла от 6,79 до 11,50 с приростом в год на 3,97 % (Каприн А. Д., 2024).

Актуальность исследований механизмов развития хирургических болезней ЩЖ в современных условиях обусловлена появлением новых рисков в 2020-2025 гг. Показана связь инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с развитием тиреопатологии. Это обусловлено прямым действием вируса на клетки ЩЖ и гипофиза; развитием повреждения, опосредованного цитокинами и аутоиммунными механизмами вследствие антигенной мимикрии вируса и белков ЩЖ (Caron P. et al., 2020; Inaba H. et al., 2021). Описаны и эффекты терапии, применяемой при COVID-19, на ЩЖ, ее дисфункция у пациентов встречается в 13-64 % (Chen W., 2021; Михайлова А. А. и др., 2022). Возросла вероятность техногенных катастроф, уровень стресса в связи с пандемией и политическими конфликтами по отношению к России и среди стран мира. Эти факторы (экология, стресс, пандемия) включены в звенья патогенеза развития хирургических заболеваний ЩЖ (Зима Д. В., 2023).

Много работ посвящено возникновению терапевтической патологии ЩЖ после COVID-19 (Воробьева О. М. и др., 2021, Гринева Е. Н. и др., 2022), исследования проводятся и хирургами, но касаются эффектов пандемии на рост числа случаев с несвоевременным оперативным вмешательством по поводу рака ЩЖ (Medas F., 2023). А механизмы влияния SARS-CoV-2 на развитие хирургической патологии ЩЖ мало изучены. Многие авторы указывают на потребность персонификации ведения пациентов с болезнями ЩЖ с учетом инфекционного анамнеза (Gorini F. et al., 2020). Практически отсутствуют данные о потенциальных механизмах онкотрансформации тироцитов под действием вируса, несмотря на значимые изменения заболеваемости папиллярным раком (ПР) в период пандемии. Очевидно, что необходимы комплексные фундаментально-клинические исследования влияния SARS-CoV-2 на патологию ЩЖ для исследования его повреждающего, сенсibiliзирующего и онкогенного действия.

Цель исследования – установить патогенетические механизмы и эффекты влияния вируса SARS-CoV-2 на развитие хирургической патологии ЩЖ.

Задачи:

1. Разработать экспериментальную модель для исследования патогенетических механизмов влияния новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на развитие патологии ЩЖ у чувствительных к вирусу гуманизированных мышей B6.Cg-Tg (K18-ACE2) и сирийских хомяков.

2. Изучить особенности строения и функции ЩЖ у экспериментальных животных в разные сроки после инфицирования SARS-CoV-2, исследовать в клетках тканей ЩЖ методом иммуногистохимии (ИГХ) экспрессию белков: маркеров воспаления, апоптоза, деструкции межклеточного матрикса, онкогенеза

(клеточного цикла и его регуляции), ангиогенеза и аутоантител к белкам и рецепторам тироцитов.

3. Изучить экспрессию маркеров воспаления, апоптоза, деструкции межклеточного матрикса, онкогенеза (клеточного цикла и его регуляции), ангиогенеза и аутоантител к белкам и рецепторам тироцитов в клетках тканей ЩЖ пациентов при ее аутоиммунных и гиперпластических заболеваниях, в сравнении у лиц, переболевших тяжелой формой COVID-19 и не болевших.

4. Выполнить ретроспективный анализ структуры заболеваемости хирургической патологией ЩЖ в Республике Крым и г. Севастополе за период 2019-2024 гг. с учетом динамики волн пандемии COVID-19, ранних и отдаленных последствий у пациентов.

5. Дать характеристику наиболее часто возникающей патологии ЩЖ, развивающейся в связи с инфицированием SARS-CoV-2 в раннем и отдаленном периоде, разработать предложения по внедрению рекомендаций обследования пациентов для выявления патологии ЩЖ, опосредованной COVID-19.

Научная новизна. Впервые создан модельный эксперимент для исследования механизмов влияния инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на развитие патологии ЩЖ у лабораторных грызунов, чувствительных к вирусу. Впервые на тканевом и клеточном уровне изучено строение ЩЖ в разные сроки после инфицирования.

Впервые в методе ИГХ использован комплекс маркеров, нацеленных на выявление экспрессии белков-регуляторов воспаления и клеток воспалительного инфильтрата (CD4, CD5, CD8, CD30, CD48, CD68, CD163, TNF, CD20, CD138, iNOS), маркеров апоптоза и деструкции межклеточного матрикса (CD-95 (FAS-R) и MMr3), онкогенеза или клеточного цикла и его регуляции (Cyclin D1, Bcl-2, p16, p53, c-KIT), ангиогенеза (VEGF, Tie2) и аутоантител к белкам и рецепторам тироцитов (антитела к тиреопероксидазе (ТПО), к молекуле тиреоглобулина (Tg), к рецептору ТТГ) в ткани ЩЖ на модели инфекции SARS-CoV-2 у лабораторных грызунов и у человека с хирургической патологией ЩЖ.

Впервые оценены эффекты влияния пандемии COVID-19 на заболеваемость хирургической патологией ЩЖ в Республике Крым и г. Севастополе в 2019-2024 годах, проведен ретроспективный анализ структуры заболеваемости за 5 лет с учетом динамики волн пандемии, ранних и отдаленных последствий у пациентов. Впервые дана характеристика наиболее часто возникающей патологии ЩЖ, индуцированной вирусом SARS-CoV-2 и выявлены механизмы ее возникновения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированы фундаментальные положения механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на возникновение хирургической патологии ЩЖ. Исследованы возможные механизмы злокачественной трансформации тироцитов под действием вируса.

Разработаны предложения по внедрению в практику рекомендаций обследования пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 для выявления патологии ЩЖ, опосредованной новой коронавирусной инфекцией. Выявлены закономерности, на основании которых сформулированы практические рекомендации для диагностики и персонализированной терапии.

Методология и методы исследования. Работа клинико-экспериментальная, изучена ткань ЩЖ лабораторных грызунов и человека, материал получен при тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) и после оперативного

лечения пациентов Многопрофильной клинической больницы Св. Луки ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» и ГБУЗС «Городская больница № 1 имени Н. И. Пирогова». Применён комплексный подход, использованы такие группы методов:

1. Эксперимент развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у лабораторных грызунов; ПЦР-тест для ее верификации и ИФА для оценки уровня гомонов в крови.
2. Гистологические методы изучения ЩЖ для оценки структуры фолликулов, межфолликулярной ткани и стромы; морфометрия, световая микроскопия, микрофотосъемка, сканирование препаратов для визуализации изменений.
3. Реакция ИГХ на ткани ЩЖ животных и человека с маркерами воспаления, ферментов и рецепторов тироцитов, а также аутоантител к белкам ЩЖ для оценки механизмов действия вируса на ее клеточные элементы.
4. Стандартные инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов с патологией ЩЖ, данные медицинской документации для ретроспективного анализа данных.
5. Методы математического анализа для оценки и объективизации данных, подтверждения рабочих гипотез, систематизации.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Модельный эксперимент для исследования механизмов влияния инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на развитие патологии ЩЖ лабораторных грызунов, чувствительных к вирусу, информативен для динамического морфологического и патофизиологического изучения. Доказано изменение структуры ЩЖ после инфицирования SARS-CoV-2, в зависимости от срока заболевания.

2. Установлено изменение экспрессии маркеров регуляторов воспаления и клеток воспалительного инфильтрата (CD4, CD5, CD8, CD30, CD48, CD68, CD163, CD20, CD138, iNOS), апоптоза и деструкции (CD-95 (FAS-R) и MMr3), онкогенеза или клеточного цикла и его регуляции (CyclinD1, Bcl-2, p53, c-KIT), ангиогенеза (VEGF, Tie2) и аутоантител к белкам ЩЖ (ТПО, Tg, рецептору ТТГ) в ткани ЩЖ на модели вирусных инфекций у лабораторных грызунов и у человека с хирургической патологией ЩЖ.

3. Выявлено сходство механизмов развития патологии ЩЖ человека и животных. Показана вероятная онкогенная роль вируса в трансформации тироцитов.

4. Пандемия COVID-19 повлияла на структуру хирургической патологии ЩЖ в Республике Крым и г. Севастополе в 2019-2024 гг. Ретроспективный анализ показал преобладание аутоиммунных и гиперпластических изменений, онкотрансформации тиреоидного эпителия под действием вируса. Наиболее частой патологией ЩЖ, индуцированной SARS-CoV-2, является в остром периоде токсическая аденома и тиреоидит, в отдаленном – ПР. Выявлена динамика морфологических особенностей ПР ЩЖ в связи с пандемией COVID-19. Изменения обусловлены антигенной мимикрией и комплексными эффектами вируса на тироциты и строму ЩЖ.

Степень достоверности и апробация результатов. Эксперимент выполнен в виварии Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»; морфологические и молекулярно-биологические исследования – в лицензированных отделах патоморфологии и молекулярной онкологии, клинической диагностики и лабораторной генетики центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) данного учреждения. Патология ЩЖ является основным профилем хирургической работы диссертанта более 20 лет.

О достоверности результатов, обоснованности выводов свидетельствуют: 1) достаточный объем исследований в эксперименте и клинике; 2) использование морфологических и лабораторных методов, позволивших верифицировать изменения ЦЖ у животных и пациентов, показать механизмы их развития на основании изучения широкого спектра молекулярно-биологических маркеров в биоматериале; 3) математическая обработка и анализ данных; 4) использование метрологически обеспеченного оборудования, современных материалов, реагентов; 5) соблюдение требований для преаналитического и аналитического этапов работ.

Результаты представлены на форумах: III Всероссийская конференция «Актуальные проблемы современной клинической медицины», 2022, Ижевск; Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы врачебной практики», 2023, Ялта; Всероссийская научно-практическая конференция «Фундаментальные исследования в онкологии 2023», Ростов-на-Дону; VI Международный форум онкологии и радиотерапии FOR LIFE, 2023, Москва; XI Международная научно-практическая конференция «Молекулярная диагностика 2023, MOL Dx», Москва; The 2nd Congress of the International Society for Clinical Physiology and Pathology, 2024, Москва; I Евразийский Конгресс по патофизиологии, 2024, Москва; Всероссийская научно-практическая конференция «Фундаментальные аспекты онкологии 2024», Ростов-на-Дону; XVI Конференция патофизиологов Урала, 2024, Екатеринбург; XI Междисциплинарный медицинский форум «Здравоохранение Севастополя» 2025, Севастополь; The 3d Congress of the International Society for Clinical Physiology and Pathology, 2025, Москва; IX Ежегодный конгресс Российского общества онкопатологов, 2025, Москва.

Личный вклад автора. Автор совместно с руководителями сформулировал цель, задачи, разработал дизайн. Принимал участие в выполнении эксперимента, самостоятельно выполнил работу клинической части, при консультативной помощи специалистов лаборатории описал результаты молекулярно-биологических исследований. Самостоятельно оценил и обобщил их, выполнил статистические расчеты, подготовил статьи, сформулировал выводы и рекомендации. Автор благодарит сотрудников ЦНИЛ к.биол.н. Макалиш Т.П. и Асанову Э.Р. за методическую помощь. Работа поддержана государственным заданием по науке FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии» по соглашению № 075-01400-23-00 от 29.12.22, тема № 123030700011-4 от 07.03.2023, где автор является исполнителем.

Публикации. По материалам опубликовано 15 работ. 1 статья в журнале, индексируемом в базе Scopus, входящем в перечень ВАК по специальностям защищаемой работы; 3 – в журналах, входящих в ядро РИНЦ и перечень ВАК по специальностям работы; 1 – в отечественном журнале ВАК 3-го квартиля по шифру 3.1.9. Хирургия; 1 – в журнале ВАК не по специальности работы; 1 обзорная статья; 8 публикаций вошли в сборники научных конференций (4 – международные, 4 – всероссийские).

Структура и объем диссертации. Работа имеет классическую структуру: введение, обзор литературы, материал и методы, четыре главы с результатами, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 173 работ. Диссертация изложена на 181 странице, содержит 19 таблиц, 49 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Работа представлена тремя блоками.

1. Эксперимент на двух видах лабораторных грызунов: 1) генномодифицированные мыши B6.Cg-Tg (K18-ACE 2) (N=30), имеющие, как и человек, ACE2 рецептор; 2) сирийские (золотистые) хомяки (*Mesocricetus auratus*) (N=40) с естественной видовой чувствительностью к вирусу SARS-CoV-2.

У грызунов изучена динамика развития инфекции и верифицирована ПЦР-тестом на РНК SARS-CoV-2, определен уровень гормонов ЩЖ и ТТГ в сыворотке крови методом ИФА; выполнены гистологические исследования с изготовлением парафиновых блоков и срезов для окраски обзорными методами и постановки ИГХ реакции; микроскопия с морфометрией, микросъёмкой и сканированием. Изучены маркеры воспаления (CD4, CD5, CD8, CD30, CD48, CD68, CD163, TNF, CD20, CD138, iNOS), апоптоза и деструкции (CD-95 и MMr3), онкогенеза (Cyclin D1, Bcl-2, p16, p53, c-KIT), ангиогенеза (VEGF, Tie2) и аутоантител (к ТПО, Tg и рецептору ТТГ), показатели обработаны методами биостатистики.

Мышей и хомяков в возрасте 7 недель рандомно делили на группы: 1) интактные, 2) с моделью инфицирования без лечения. Животным второй группы интраназально вводили взвесь частиц вируса SARS-CoV-2, взяв из пробирки с биоматериалом мазка глотки пациентов (после ПЦР-теста с Ct=16,5), для мышей 30 мкл среды, для хомяков – 10. Инфицированных животных на 5, 10, 30 сутки выводили из эксперимента под изофлурановым наркозом путем диспозиции шейных позвонков. Извлекали ЩЖ, готовили парафиновые блоки и срезы для обзорных окрасок и ИГХ по стандартной методике.

2. Исследование клеток и тканей ЩЖ человека при ее аутоиммунных и гиперпластических заболеваниях у лиц, переболевших COVID-19 и не болевших.

Выполнено наблюдательное когортное ретроспективное исследование. Изучены результаты клинического обследования, инфекционного анамнеза, морфологического заключения патологии ЩЖ и гистопрепараты. С блоков сделаны срезы для ИГХ, выборку составили 80 пациенток 33-67 лет после тиреоидэктомии с диагнозами: 1) ПР ЩЖ (N=40), 2) АИТ (анамнез > 5 лет) при доброкачественной патологии ЩЖ (N=40). В каждой группе выделены подгруппы (по N=20): 1) перенесшие COVID-19 с пневмонией и лечением в стационаре, 2) не болевшие COVID-19, перенесшие субклинически или вакцинированные.

Для морфологических исследований ЩЖ лабораторных животных и ЩЖ пациентов использованы приборы Leica: вырезная станция LEEC ltd, процессор, заливочная станция Leica EG 1150, микротом Leica RM 2255, микроскоп Leica DM2000, сканер гистопрепаратов Aperio CS2; ИГХ выполнили в стейнере Bond-Max, отработав протоколы реакции для антител и методику оценки уровня экспрессии.

3. Ретроспективный анализ структуры заболеваемости хирургической патологией ЩЖ в Республике Крым и г. Севастополе в 2019-2024 г. с учетом динамики пандемии COVID-19, ранних и отдаленных последствий у пациентов.

Использовали заключения ТАПБ и гистологические заключения (N=3353). Анализировали цитопатологию (по Bethesda) и диагнозы после оперативного лечения в разные периоды пандемии. Для карцином изучали гистологические типы,

размеры опухоли, стадию по TNM, расчет риска рецидива, экстратиреоидный рост, метастазирование. Дана характеристика наиболее часто возникающей патологии ЩЖ, развивающейся в связи с инфицированием SARS-CoV-2 в раннем и отдаленном периоде, в связи с чем разработаны практические рекомендации.

Для периодизации и выявления критериев выделения этапов ретроспективного исследования использовали результаты ПЦР-скрининга населения Республики Крым и г. Севастополя. Выделили такие этапы:

- 1 – 2019 г. и первое полугодие 2020 г., период до пандемии;
- 2 – вторая половина 2020 г., 2021 г., период разгара пандемии;
- 3 – 2022 г., ранний период после окончания пандемии;
- 4 – 2023-2024 гг., отдаленный период после окончания пандемии.

Архивный биоматериал пунктатов ТАПБ был окрашен по методу Май-Грюнвальда и оценен по классификации Bethesda с учетом современных рекомендаций цитопатологов, операционный материал обработан для гистологии и окрашен обзорными методами, оценен в соответствии с актуальной классификацией заболеваний ЩЖ.

Статистическую обработку результатов молекулярно-биологических исследований проводили программным продуктом STATISTICA 10. Методами описательной статистики определяли нормальность распределения. Ввиду небольшого числа животных в группе ($n=5$) распределение по большинству признаков отличалось от нормального, вычисляли медиану, определяли значения нижнего и верхнего квартилей. Отличия между группами определяли методом Манна-Уинтни попарным сравнением групп с интактной группой, выявляли отличия значений признака между животными разного пола, а также между животными одного пола в разные сроки эксперимента. У человека – между группами пациенток с хирургической патологией разного типа. Достоверными считали отличия при $p \leq 0,05$.

Для ретроспективных исследований статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.7.1. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Оценку силы связи между категориальными показателями выполняли с помощью V Крамера, значения которого интерпретировали согласно рекомендациям Rea & Parker (2014). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Методологический подход, сочетающий эксперимент, изучение ЩЖ человека и ретроспективный анализ, позволил провести исследования в динамике развития инфекции, на морфологическом материале удалось выявить механизмы изменений, используя широкий спектр ИГХ маркеров. Ретроспективный анализ позволил проанализировать изменения на большой выборке и обобщивать результаты.

Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 9 от 12 сентября 2024 г.).

Результаты исследования и обсуждение. После заражения вирусом SARS-CoV-2 у мышей линии B6.Cg-Tg (K18-ACE2) на 3 сутки поднялась температура тела на 4 С°, снизилась активность, на 12-15 сутки они выздоравливали либо погибали. При вскрытии в ткани легкого верифицирована пневмония. Уровень гормонов Т₃, Т₄ и ТТГ не показал значимой динамики, на хомяках исследования ИФА не повторяли.

В ткани ЩЖ инфицированных мышей отмечена лимфоидная инфильтрация, гиперемия, усиление резорбции коллоида. Межфолликулярные участки занимают площадь на срезе в 1,31 раза больше по сравнению с контролем, что обусловлено мезенхимально-сосудистыми реакциями и увеличением площади тироцитов, формирующими резервный пул новообразования фолликулов ЩЖ при ее дифференцировке в период роста или изменении функции у взрослых особей.

Таким образом, у мышей B6.Cg-Tg (K18-ACE2) SARS-CoV-2, вызывая ТОРС, провоцирует воспаление и реактивные изменения в тканях ЩЖ. Заболевание протекает с летальными исходами, что не позволяет получить репрезентативный материал для ИГХ, а из-за кросс-реактивности систем детекции высокий уровень фонового окрашивания мешает оценке. В связи с этим, выполнена серия опытов на хомяках *Mesocricetus auratus* (вид с чувствительностью к вирусу и естественным иммунным ответом, отсутствием кросс-реактивности с диагностическими антителами), где был меньше объем вводимой среды с вирусом и больше выборка.

У сирийских хомяков в описанной модели преобладает инфекция легкой и средней степени тяжести. На 3 сутки отмечен положительный ПЦР-тест SARS-CoV-2 из глотки, со 2 суток – повышение температуры тела на 2-3 С°, вялость, отказ от корма, на 6-7 день – потеря веса на 5-7 %, цианоз носа, ушей, с 8-10 суток – клинические признаки выздоровления при отрицательном ПЦР-тесте.

В сроках 5-30 суток изучены изменения морфологии ЩЖ и экспрессии групп маркеров: 1) воспаления; 2) белков, продуцируемых тироцитами; 3) аутоиммунных процессов ЩЖ. Морфологические изменения ЩЖ мышей и хомяков идентичны.

У самцов воспаление отмечено с 5 суток, у самок — с 10. В эти сроки в инфильтрате ткани ЩЖ у всех хомяков преобладают макрофаги и Т-хелперы, у самцов — плазмоциты, у самок — В-лимфоциты. CD48+ клетки, активирующие гуморальный иммунитет, наиболее многочисленны в группе самцов на 5 сутки, что соответствует наибольшему числу плазмоцитов в этой группе. На 30 сутки у реконвалесцентов число активированных Т- и В- клеток все еще выше контроля.

По маркерам, продуцируемым тироцитами, наибольшие отличия наблюдаются у самок на 10 сутки болезни. Они касаются активации клеточного цикла (Cyclin D1), ангиогенеза и перестроек внеклеточного матрикса, что коррелирует с появлением очагов пролиферации интерфолликулярного эпителия. К 10 суткам растет, а к 30 – снижается активность проапоптотического CD95, а у самок в сроке от 10 суток выявлена высокая экспрессия iNOS, вырабатываемого в ответ на цитокины. Белок p16 и TNF во все сроки не экспрессируются. Синтез VEGF нарастает с увеличением срока эксперимента у самцов и самок.

Число тироцитов с рецепторами к ТТГ резко выше на 5 и 30 сутки. Число Tg+ клеток небольшое. Тест с антителом к ТПО резко положительный у всех групп.

Таким образом, исследование позволило впервые выявить гендерно-зависимые ИГХ паттерны ЩЖ при SARS-CoV-2 у сирийских хомяков, с акцентом на быстрое развитие воспаления у самцов и рисках пролиферации и малигнизации у самок.

При исследовании ЩЖ пациенток (табл. 1, рис. 1) без инфекционного анамнеза при АИТ выявлено высокое содержание всех Т-регуляторных клеток и В-лимфоцитов, инфильтрирующих ткань ЩЖ, а в группе с ПР ЩЖ численность лимфоцитов мала, но отмечено нарушение клеточного цикла с накоплением белков Cyclin D1 и p53.

Таблица 1. Уровень экспрессии маркеров у пациентов различных групп (Me[Q1;Q3])

Маркер	Пациенты, не болевшие COVID-19		Пациенты, перенесшие COVID-19		p
	(1) АИТ	(2) ПР ЩЖ	(3) АИТ	(4) ПР ЩЖ	
CD4	7 (6;7)	5 (2;6)	53 (52;62)	8 (7;9)	p1-3=0,012, p3-4=0,012, p2-4=0,037
CD8	40 (36;43)	7 (6;7)	169 (145;173)	15 (14;16)	p1-2=0,012, p1-3=0,012, p3-4=0,012, p2-4=0,012
CD68	5 (5;6)	5 (5;6)	16 (13;19)	16 (15;16)	p1-3=0,012, p2-4=0,012
CD20	4 (3;4)	0 (0;1)	22 (22;29)	8 (7;9)	p1-2=0,012, p1-3=0,012, p3-4=0,012, p2-4=0,012
CD138	10 (9;13)	0 (0;1)	22 (21;29)	2 (1;2)	p1-2=0,012, p1-3=0,012, p3-4=0,012, p2-4=0,037
VEGF	2 (2;2)	1 (1;2)	3 (3;3)	3 (3;3)	p1-3=0,012, p2-4=0,012
CD95	3 (3;3)	1 (1;1)	2 (2;3)	3 (2;3)	p1-2=0,012, p2-4=0,021
Cyclin D1	1 (0;2)	26 (16;31)	50 (48;51)	195 (192;198)	p1-2=0,012, p1-3=0,012, p3-4=0,012, p2-4=0,012
p53	23 (21;28)	45 (37;47)	46 (41;51)	129 (128;134)	p1-3=0,012, p3-4=0,012, p2-4=0,012
Tg	0 (0;1)	1 (1;1)	2 (2;2)	0 (0;0)	p1-3=0,012, p3-4=0,012, p2-4=0,047
TPO	3 (3;3)	2 (2;2)	3 (3;3)	1 (1;1)	p1-2=0,012, p3-4=0,012, p2-4=0,047

У пациентов, перенесших COVID-19, не зависимо от патологии (при АИТ и ПР) наблюдается рост числа инфильтрирующих ткань ЩЖ лимфоцитов, смещение иммунного ответа в сторону клеточного звена, нарушение клеточного цикла и ферментативных систем тироцитов, активация ангиогенеза. В ткани опухоли происходит еще большая потеря клетками дифференцировки и способности синтезировать характерные для тироцитов белки. Важно отметить и местные реакции, направленные на нивелирование возникших изменений: активация цитотоксических CD8⁺ клеток, апоптоза (в ткани карцином), которые не компенсируют сенсibiliзирующее и онкогенное действие вируса.

Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 приводит к усилению иммунных процессов, нарушению дифференцировки и функции клеток у пациентов с АИТ и ПР, усугубляя развитие аутоиммунных и опухолевых заболеваний ЩЖ.

Схожая направленность тканевых и клеточных реакций ЩЖ выявлена и на здоровых железах лабораторных грызунов после инфицирования SARS-CoV-2.

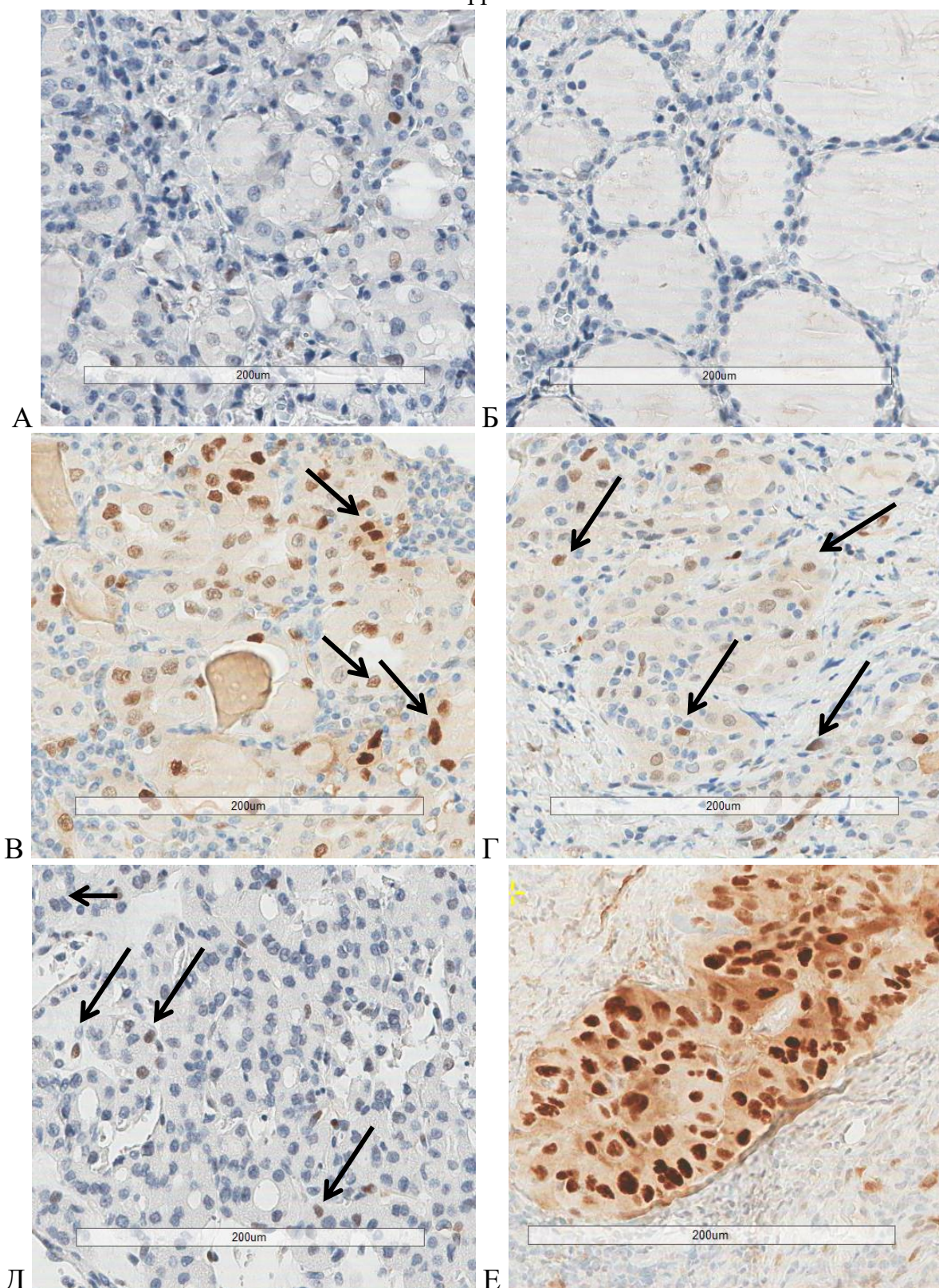


Рисунок 1. Фрагменты ЩЖ пациенток с АИТ и ПР, парафиновые срезы, ИГХ на Cyclin D1, маркер онкогенеза, ув. 400х.

А. АИТ без COVID-19, горячая точка. Эпителиоциты не экспрессируют Cyclin D1.

Б. АИТ без COVID-19, ткань ЩЖ вне горячей точки. Нет экспрессии Cyclin D1.

В. АИТ после COVID-19, горячая точка. Число окрашенных ядер большое (стрелки).

Г. АИТ после COVID-19, ткань вне горячей точки. Тироциты окрашены (стрелки).

Д. ПР без COVID-19. Экспрессия в ядрах опухолевых клеток, около 25 клеток в поле зрения (стрелки).

Е. ПР после COVID-19. Яркая окраска 100 % опухолевых клеток.

Ретроспективное исследование структуры хирургической патологии ЩЖ выявило ряд закономерностей, отражающих описанные выше изменения (табл. 2-5). После окончания пандемии наблюдается рост доли узловых образований (УО), требующих оперативного вмешательства (IV-VI по Bethesda), как в раннем (до 10,2 %), так и в отдаленном (до 16,6 %) периодах (табл. 2).

Таблица 2. Результаты цитологического исследования материала ТАПБ узловых образований щитовидной железы в 2019-2024 гг. в Республике Крым

Показатели	Категории цитологических заключений	Группа в зависимости от периода пандемии				p
		1 (до)	2 (во время)	3 (после-ранний период)	4 (после-отдаленный)	
категория по системе Bethesda, абс. (%)	Bethesda I	15 (18,8)	25 (12,9)	11 (5,9)	49 (4,9)	p _{до – после-ранний} = 0,015 p _{до – после-отдаленный} < 0,001
	Bethesda II	58 (72,5)	149 (76,8)	145 (77,5)	759 (75,7)	
	Bethesda III	0 (0,0)	6 (3,1)	12 (6,4)	29 (2,9)	p _{во время – после-отдаленный} < 0,001
	Bethesda IV	3 (3,8)	4 (2,1)	8 (4,3)	104 (10,4)	
	Bethesda V	0 (0,0)	3 (1,5)	5 (2,7)	14 (1,4)	p _{после-ранний – после-отдаленный} = 0,034
	Bethesda VI	4 (5,0)	7 (3,6)	6 (3,2)	48 (4,8)	

Выявлен рост доли ПР в структуре хирургической патологии ЩЖ в ранний и отдаленный периоды после пандемии на 9,8 % и 11,5 %, соответственно, по сравнению с периодом пандемии. Также, после окончания пандемии доля ЗНО ЩЖ выросла на 2,1 % в раннем периоде и на 3,8 % в отдаленном, по сравнению с периодом до ее начала (табл. 3).

Таблица 3. Данные геми-/тиреоидэктомий за 2019-2024 гг. по Республике Крым

Группа	Число операций	Средний возраст ± sd			% рака среди нозологий		
		все пациенты	мужчины	женщины	все пациенты	мужчины	женщины
1 (до)	93	51,9±14,4	48,6±17,1	52,2±13,9	38,7	55,6	36,9
2 (во время)	252	51,8±14,0	52,4±11,8	51,6±14,1	31,0	25,0*	30,6
3 (после-ранний)	71	51,2±10,6	41,4±5,4	51,8±10,7	40,8**	20,0*	42,4**
4 (отдаленный)	268	51,8±13,9	44,4±14,5	45,6±13,5	42,5**	42,8**#	42,2**

Примечание: * значимо по отношению к группе 1, **к группе 2, #к группе 3; p<0,05.

Описанная динамика роста ЗНО после пандемии отражает изменения, характерные для женщин; у мужчин в 2020-2022 гг. возросло число конкурирующих заболеваний ЩЖ, что снизило удельный вес ЗНО. Анализ распределения по нозологиям выявил значимые различия для ПР, токсического зоба и В-клеточной аденомы. После пандемии процент ПР в раннем и отдаленном периоде на 9,5 % и 6,7 % выше, чем до ее начала, и на 10,6 % и 9,6 % выше, чем во время пандемии. Отмечен обратимый рост оперативных вмешательств по поводу токсического зоба (в разгар пандемии более, чем в 2 раза) и В-клеточных (онкоцитарных) аденом (в

раннем периоде после COVID-19). У мужчин, помимо общей тенденции, отмечен рост фолликулярных аденом (табл. 4).

Таблица 4. Заболевания щитовидной железы в 2019-2024 гг. по Республике Крым

Показатель	Диагноз	Группа				p
		1 (до)	2 (во время)	3 (после-ранний)	4 (после-отдаленный)	
Распределение по нозологическим формам, абс. (%)	НЗ	19 (20,4)	36 (14,3)	11 (15,1)	34 (12,7)	0,017* p ₁₋₄ = 0,010
	АИТ	5 (5,4)	18 (7,1)	4 (5,5)	9 (3,4)	
	ТЗ	10 (10,8)	67 (26,6)*	9 (12,3)**	37 (13,8)**	
	ТА	2 (2,2)	7 (2,8)	0 (0,0)	3 (1,1)	
	ФА	16 (17,2)	40 (15,9)	14 (19,2)	57 (21,3)	
	В-кл А	5 (5,4)	6 (2,4)	6 (8,2)**	14 (5,2)	
	ПР	23 (24,7)	54 (21,4)	25 (34,2)* **	83 (31,0) **	
	ПРФ	8 (8,6)	15 (6,0)	3 (4,1)	17 (6,3)	
	ПРВ-кл	2 (2,2)	3 (1,2)	0 (0,0)	4 (1,5)	
	МР	3 (3,2)	6 (2,4)	1 (1,4)	10 (3,7)	

Примечания: НЗ – нетоксический зоб, ТЗ – токсический зоб, ТА – токсическая аденома, ФА – фолликулярная аденома, В-кл А – В-клеточная аденома, ПР – классический подтип ПР, ПРФ – фолликулярный подтип ПР, ПРВ – В-клеточный подтип ПР, ПРt – tall cell подтип ПР, ПРМ – метастаз ПР, МР – медулярный рак. * различия значимы по сравнению с 1 группой; **со второй группой (p < 0,05).

Частота микрокарцином выросла в разгар пандемии и во все периоды после. Частота лимфогенного метастазирования после пандемии возросла в раннем и отдаленном периодах. Аналогично выросла доля инвазивного рака, что может быть связано с поздним обращением пациентов и отложенным вмешательством. Ангиоинвазия (не характерная для ПР ЩЖ) имеет тенденцию постепенного снижения в векторе «до – во время – после» пандемии. Снижение ангиоинвазии и низкие значения высококлеточного (tall-cell) компонента свидетельствуют о том, что в период после пандемии нет роста частоты агрессивных форм (табл. 5).

Таблица 5. Результаты гистологических заключений злокачественных новообразований щитовидной железы в 2019-2024 гг. по Республике Крым

Группа	Средний размер узла (см) ± sd	Данные микроскопического исследования среди всех форм рака, %						
		микрокарцинома	tall-cell высокие клетки	капсулярная инвазия	прорастание капсулы	мультицентрический рост	лимфогенные метастазы	ангиоинвазия
1 (до)	1,2 ± 0,6	13,9	8,3	16,7	19,4	25,0	25,0	16,7
2 (во время)	1,0 ± 0,8	38,5*	5,3	3,9*	11,8	11,8	15,8*	10,5*
3 (ранний)	1,4 ± 0,8	31,0	0,0	10,3**	6,9*	13,8	31,0**	3,4*
4 (отдаленный)	1,09 ± 0,8	39,5*	5,3	26,3**#	9,6	25,4	32,4**	2,6* **

Примечание: * значимо по отношению к группе 1, **к группе 2, #к группе 3; p<0,05.

По г. Севастополю получены схожие данные. В цитопатологии произошло перераспределение соотношения группы фолликулярных неоплазий – Bethesda IV и PR– Bethesda V-VI с «перекрестом» в раннем периоде после пандемии. Во время пандемии доля фолликулярных неоплазий снизилась на 7 %, обратимо возросла на 13,6 % в раннем периоде после пандемии с резким спадом в отдаленном периоде (17 % по сравнению с 28 % до пандемии).

В разгар пандемии процент ЗНО ЩЖ снизился с 48,4 % до 28,8 %, а в ранний и отдаленный периоды доля рака возросла на 9,8 % и 33,5 %. Отдаленный период характеризуется большей частотой ЗНО по сравнению с ранним. Как и в Крыму, отмечен рост случаев токсического зоба в период пандемии и спад после ее окончания.

Частота PR имеет аналогичные колебания, как и в Крыму: рост классического подтипа в постпандемический период (в ранний – на 10,6 %, в отдаленный – на 31,8 %); фолликулярный подтип PR в период пандемии встречается реже – на 14,6 % меньше, чем до начала. При анализе карцином, изменения наблюдаются по двум характеристикам ЗНО – росту микрокарцином и мультицентрическому типу роста.

Вирусная нагрузка и применяемая терапия вызвали дестабилизирующий эффект на ЩЖ. Отмечены такие тенденции динамики ее хирургической патологии:

1. Процент ЗНО в структуре тиреоидной патологии вырос после завершения пандемии, независимо от исследуемых территориальных групп.

2. Среди всех нозологий PR характеризуется наибольшими колебаниями в группах, отмечен рост процента его классического подтипа, как в раннем, так и в отдаленном (более выражено) периодах после пандемии.

3. В пандемию выросло число оперативных вмешательств по поводу токсического зоба.

4. Отмечен рост частоты лимфогенного метастазирования PR (во время пандемии и после), а также капсульной инвазии (особенно в отдаленном периоде).

5. Во время пандемии у населения г. Севастополя выявлено почти 32 % PR с мультицентрическим ростом.

Полученные данные легли в основу создания алгоритмов динамического наблюдения и профилактики развития тиреоидитов и онконастороженности на фоне перенесенных вирусных инфекций для коррекции заболеваний ЩЖ (рис. 2 и 3).

Пандемия COVID-19 привела к росту ЗНО ЩЖ, что, по-видимому, связано как с ограничением плановой помощи (Medas F., 2023, Каприн А.Д., 2023), так и с прямым действием вируса на тироциты и их микроокружение.

SARS-CoV-2 провоцирует развитие АИТ, способствует пролиферации и изменению молекулярно-биологического профиля клеток. Это связано с цитокиновым штормом, фиксацией антител на рецепторах, продуктах синтеза тироцитов вследствие антигенной мимикрии (Caron P., Inaba H., 2020). При опухолевых заболеваниях воспаление играет важную роль (Hanahan D., 2022). При этом, по нашим данным, происходят иммунобиологические изменения клеток, выявленные ИГХ методом, при этом трансформация рецепторных и ферментных систем сохраняется длительное время, что выявлено у пациентов после

хирургических вмешательств с АИТ и ПР ЩЖ, выполненных спустя 6-12 месяцев после перенесенного COVID-19.

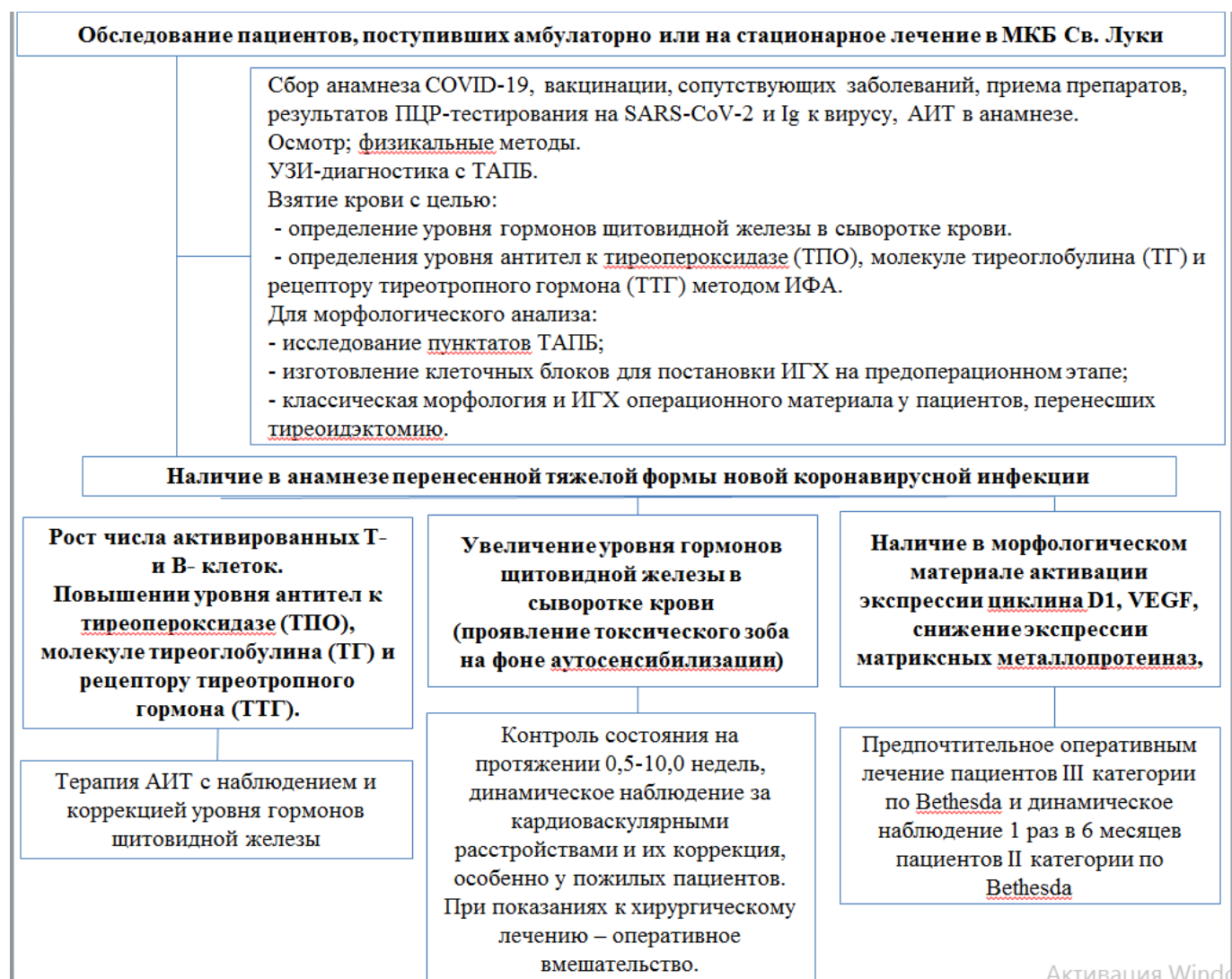


Рисунок 2. Алгоритм наблюдения пациентов, перенесших COVID-19.

При анализе риска рецидива на основании калькулятора АТА (American Thyroid Association), количество пациентов с низким и средним риском до пандемии соотносится как 3:1, а в период пандемии это соотношение меняется до 6:5 и снижается после завершения пандемии до начальных цифр. До и после пандемии преобладают дифференцированные формы опухолей, с низким прогнозом риска.

Мы полагаем, что ключевое изменение данных заболеваемости разными формами тиреоидной патологии связано с новой коронавирусной инфекцией, ее лечением и осложнениями болезни, побочными эффектами терапии; снижением активности клеточного иммунитета, стрессом и затруднением быстрой своевременной госпитализации в хирургический стационар у той категории пациентов (небольшая группа), где были выявлены опухоли на поздних стадиях. При этом ИГХ данные демонстрируют онкотрансформирующее действие вируса.

В работе с пациентами мы апробировали и также рекомендуем представленный ниже алгоритм (рис. 3).

Алгоритм профилактики аутоиммунных тиреоидитов у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 или другую тяжелую вирусную инфекцию

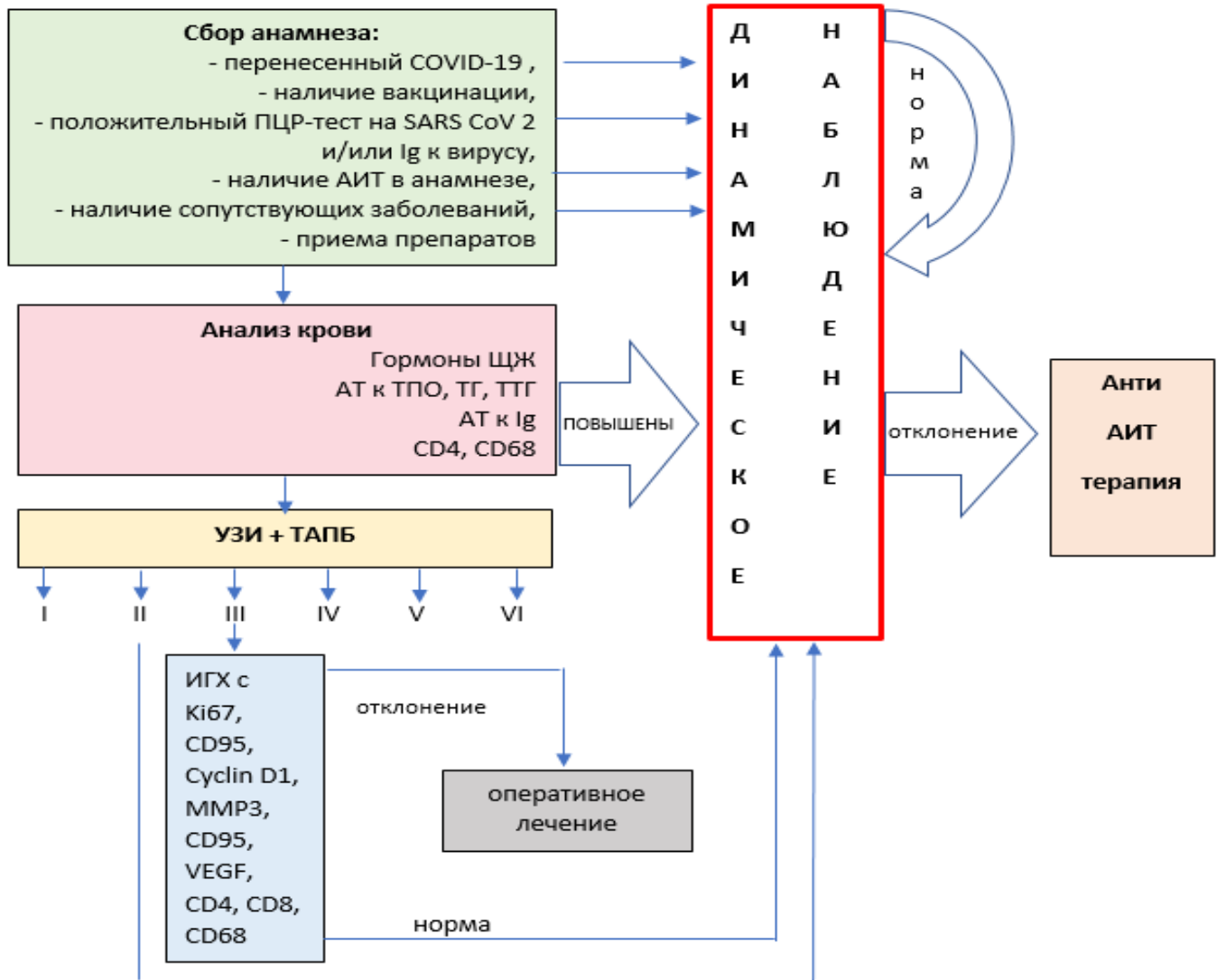


Рисунок 3. Алгоритм наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19, для выявления признаков аутоиммунного воспаления и трансформации клеток ЩЖ.

Заключение. В работе изучены эффекты и механизмы действия вируса SARS-CoV-2 на тироциты и клетки стромы ЩЖ в эксперименте и в клинике, вызывающие ряд патологических изменений клеток и тканей ЩЖ, приводящих к ее хирургической патологии. SARS-CoV-2 вызывает в ЩЖ продолжительную аутоиммунную воспалительную реакцию, нарушающую ее структуру и функцию с трансформацией ферментных и рецепторных систем тироцитов при участии клеток их микроокружения. Результаты легли в основу выводов и практических рекомендаций работы по созданию алгоритма динамического наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 для выявления признаков аутоиммунного воспаления и онконастороженности.

ВЫВОДЫ

1. В модели интраназального инфицирования генномодифицированных мышей B6.Cg-Tg (K18-ACE2) коронавирус SARS-CoV-2 вызывает тяжелую форму заболевания с признаками ТОРС, а в тканях ЩЖ в остром, подостром и отдаленном периоде инициирует структурные изменения паренхиматозных и стромальных компонентов на светооптическом уровне исследования с морфологическими признаками воспаления, гиперфункции и гиперплазии интерфолликулярного эпителия.

2. На модели инфицирования золотистых хомяков *Mesocricetus auratus* с естественной восприимчивостью к SARS-CoV-2, вирус вызывает более легкие формы заболевания в сроках 5-10 суток, морфологические изменения ткани ЩЖ имеют схожую динамику. Наиболее значимые изменения в ткани ЩЖ отмечены на 10 сутки и представлены активацией клеточного цикла (усилением митоза и апоптоза, ангиогенеза и перестройками внеклеточного матрикса). Параллельно с этим происходит повышение активности макрофагов, Т-хелперов и В-лимфоцитов.

3. Иммуногистохимические паттерны ЩЖ у лабораторных грызунов при инфицировании SARS-CoV-2 связаны с полом и акцентируют внимание на высокой скорости воспаления у самцов и рисках пролиферации и малигнизации у самок. У самцов пик воспаления регистрируется на пятые сутки, у самок — на десятые сутки. Экспрессия онкомаркеров *Cyclin D1* и *p53* более выражена у самок и максимальна к десятым суткам. Эта динамика демонстрирует патогенез вирус-индуцированного тиреоидита и необходимость персонализированного подхода к наблюдению и лечению пациентов, перенесших SARS-CoV-2.

4. Инфицирование человека вирусом Sars-CoV-2 приводит к усилению иммунных процессов и нарушению дифференцировки и функционирования клеток, провоцируя развитие аутоиммунных и опухолевых заболеваний ЩЖ. У пациентов с АИТ и ПР ЩЖ в зависимости от инфекционного анамнеза COVID-19 выявлены значимые отличия в экспрессии маркеров воспаления и онкогенеза. У пациентов, перенесших COVID-19, при АИТ выявлено увеличение численности инфильтрирующих лимфоцитов, смещение иммунного ответа в сторону клеточного звена, нарушение клеточного цикла и ферментативной системы тироцитов. Схожие процессы наблюдаются и в ткани папиллярной карциномы ЩЖ после перенесенного COVID-19, с усугублением потери клетками признаков дифференцировки и способности синтезировать характерные для тироцитов белки.

5. В период 2019- 2024 гг. выявлены изменения структуры хирургической патологии ЩЖ в Республике Крым и городе Севастополе. После пандемии отмечен рост доли ЗНО: в Крыму частота рака ЩЖ увеличилась на 9,8–11,5 %, а в Севастополе — на 9,8–33,5 %. Доминировал ПР, доля которого в Крыму выросла с 24,7% до 31,0 %, а в Севастополе достигла 57,6 % среди патологии ЩЖ, требующей хирургического лечения. В связи с пандемией в Крыму зафиксирован рост числа случаев метастазирования в лимфатические узлы (до 38,6 %), капсульной инвазии (26,3 %), а в Севастополе - мультицентрического роста (31,9 %) папиллярных карцином. В разгар пандемии выявлен рост встречаемости токсического зоба (Крым: с 10,8 % до 26,6 %; Севастополь: с 1,6 % до 11,7 %) с нормализацией к 2024 г.

6. Пандемия COVID-19 в исследуемых регионах привела к росту агрессивных форм рака ЩЖ, что связано не столько с ограничением плановой помощи (эта тенденция в Крыму и Севастополе менее выражена, чем в мире), но и прямым воздействием вируса на ткань ЩЖ, что требует усиления скрининговых программ, применения персонализированного подхода к пациентам с тяжелой формой COVID-19 в анамнезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 в анамнезе часто встречаются явления дисфункции ЩЖ, тиреоидита, связанного с аутосенсбилизацией, приводящие к повреждению тироцитов. Учитывая данный факт на фоне иммунодепрессивной терапии и общего негативного влияния на организм перенесенного ТОРС, вызванного SARS-CoV-2, для таких пациентов рекомендована оценка антител к ТПО), молекуле тиреоглобулина (Tg) и рецептору ТТГ, оценка субфебрилитета и сердечно-сосудистых расстройств с точки зрения вероятной дисфункции ЩЖ, повышенная онконастороженность в диагностике УО с предпочтительным оперативным лечением пациентов III категории и динамическим наблюдением 1 раз в 6 месяцев пациентов II категории по Bethesda.

2. На предоперационном этапе можно предложить пациентам, у которых развивается патология ЩЖ на фоне COVID-19, при проведении обследования для установления рисков малигнизации, исследование методом ИГХ с иммунофенотипированием клеток биоптата ЩЖ (клеточных блоков), полученных при пропитке парафином материала ТАПБ. Эта методика как вспомогательная позволяет получить аналог тканевого образца до операции и очень удобна при работе с пунктатом ЩЖ.

3. Разработан алгоритм для своевременного выявления пациентов из группы риска развития АИТ, регулярного их наблюдения по расширенному протоколу с предлагаемыми описанными лабораторными и морфологическими методиками, включая преаналитический и аналитический этап оценки результата.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. SARS-COV-2 и щитовидная железа - экспериментальное исследование клеточных и тканевых реакций / О. Р. Хабаров, Е. Ю. Зяблицкая, Т. П. Макашиш [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 247-251. – DOI 10.14300/mnnc.2024.19055.

2. Хирургическая патология щитовидной железы в Республике Крым и городе Севастополе: как пандемия COVID-19 изменила структуру заболеваемости / О. Р. Хабаров, Д. В. Зима, О. Ф. Безруков, Е. Ю. Зяблицкая, Э. Р. Асанова, П. Е. Максимова // «Research'n Practical Medicine Journal» (Исследования и практика в медицине) – 2025. – Т. 12, № 2. – С. 60-69. doi: 10.17709/2410-1893-2025-12-2-5.

3. Изучение мутационного ландшафта первичных очагов и метастазов папиллярной карциномы по генам BRAF, KRAS и EGFR, их связь с клиническими характеристиками опухоли / Э. Р. Асанова, П. Е. Максимова, Д. В. Зима, О. Р.

- Хабаров, В. В. Федотов, Е. Ю. Зяблицкая // Молекулярная медицина. – 2025. – Т. 23, № 2. – С. 71-78. – DOI 10.29296/24999490-2025-02-09.
4. Биобанкирование образцов опухолевых тканей для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии / О. Р. Хабаров, Б. Д. Сеферов, К. А. Алиев, Д. В. Зима, Е. П. Голубинская, Е. Ю. Зяблицкая «Research'n Practical Medicine Journal» (Исследования и практика в медицине). – 2024. – Т. 11, № 1. – С. 29-39. – <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-3>.
 5. Первичный осмотр как основа диагностики патологии щитовидной железы / О. Ф. Безруков, Д. В. Зима, В. Ю. Михайличенко, О. Р. Хабаров // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 91-94.
 6. Абберантный зоб (клинические наблюдения) / О.Ф. Безруков, Д.В. Зима, В.Ю. Михайличенко, О.Р. Хабаров // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 170-173.
 7. Эволюция взглядов на патогенез и хирургическое лечение патологии щитовидной железы в Крыму / О.Ф. Безруков, Д.В. Зима, В.Ю. Михайличенко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 163-167.
 8. Т Влияние инфекции SARS-COV-2 на патологию щитовидной железы / О.Р. Хабаров, Д.В. Зима, О.Ф. Безруков, Е.Ю. Зяблицкая // Молекулярная диагностика: Сборник трудов XI Международной научно-практической конференции, Москва, 14–16 ноября 2023 года. – Москва: АО "Сайенс Медиа Проджектс", 2023. – С. 466-467.
 9. Аутоиммунное повреждение щитовидной железы при вирусной инфекции / О.Р. Хабаров, Д.В. Зима, Э.Р. Асанова, А.В. Марулова, Е.Ю. Зяблицкая // Клиническая патофизиология. – 2024. – Т. 30, № S2. – С. 123-124.
 10. Изучение молекулярно-генетических различий первичной опухоли и метастазов папиллярного рака щитовидной железы / Э.Р. Асанова, П.Е. Максимова, О.Р. Хабаров, Д.В. Зима, Е.Ю. Зяблицкая // Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2024: Сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 16–17 апреля 2024 года. – Москва Moscow: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – С. 197.
 11. Молекулярно-генетическая диагностика: региональный опыт Республики Крым и новых территорий России / Е.С. Крутиков, Е.Ю. Зяблицкая, Т.П. Макалиш, О.Р. Хабаров, А.А. Амдиев, К.А. Алиев, Б.Д. Сеферов // Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2024: Сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 16–17 апреля 2024 года. – Москва Moscow: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – С. 200-201.
 12. Связь пролиферативных процессов в ткани щитовидной железы с инфекцией COVID-19 / Е.Ю. Зяблицкая, О.Р. Хабаров, Д.В. Зима // Онкопатология. Материалы VIII Ежегодного Конгресса Российского общества онкопатологов, Москва, 19-20 апреля 2024 года. – 2024. – Т.7, № 2. – С. 53.
 13. Патогенетические механизмы влияния SARS-COV-2 на патологию щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование) / Е.Ю. Зяблицкая, О.Р. Хабаров, Э.Р. Асанова, Д.В. Зима, О.Ф. Безруков // Материалы II Конгресса Международного общества клинической физиологии и патологии, Москва, 13–15 мая 2024 года. – Москва: ООО «Типография Офсетной Печати», 2024. – С. 18-21.

14. Папиллярная карцинома щитовидной железы: распределение подтипов у населения Республики Крым, их связь с инвазией и гистологическими характеристиками опухоли / О.Р. Хабаров, Э. Р. Асанова, П. Е. Максимова, В. В. Федотов, А. А. Давыдова, Е.Ю. Зяблицкая // Онкопатология. Материалы IX Ежегодного Конгресса Российского общества онкопатологов, Москва, 18-19 апреля 2025 года. – 2025. – Т.8, № 2. – С. 55-56.

15. Биобанкирование образцов клеток и тканей щитовидной железы для научных и клинических исследований / О.Р. Хабаров, Е.Ю. Зяблицкая, Д.В. Зима, О.Ф. Безруков, Э. Р. Асанова // Материалы III Конгресса Международного общества клинической физиологии и патологии, Москва, 12-14 мая 2025 года.- Москва: ООО «Типография Офсетной Печати», 2025. – С. 27-28.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

ЗНО – злокачественное новообразование

ИГХ – иммуногистохимия

ИФА – иммуноферментный анализ

ПР – папиллярный рак

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Т₃ – трийодтиронин

Т₄ – тетраiodтиронин, тироксин

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТГ (Tg) – тиреоглобулин

ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром

ТПО – тиреопероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

УО – узловое образование

ЦНИЛ – Центральная научно-исследовательская лаборатория

ЩЖ – щитовидная железа

ACE2 – рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2

COVID-19 - Corona Virus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года

M – средняя величина значений

m – ошибка средней величины

Me – медиана

p – достоверность статистического показателя

Q – квартиль

SARS-CoV-2 – Коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом

Sd – стандартное отклонение

TNM – аббревиатура от tumor, nodus и metastasis, международная классификация стадий злокачественных новообразований