

УДК 616.441-008.64:616.98:578.834.1-053.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2026-31-5>

АСОЦІАЦІЯ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ З АПОПТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ ПРИ SARS-COV-2-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Козак К. В.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

Анотація. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) дозволила окреслити нові патогенетичні механізми, що супроводжують перебіг інфекційного процесу як у дорослій, так і в дитячій популяції. З огляду на притаманну інфекції SARS-CoV-2 дисфункцію щитоподібної залози та підвищення апоптичної активності, метою дослідження стало вивчення взаємозв'язку між цими двома патологічними станами, зокрема оцінка асоціації рівня каспази-3 залежно від тиреоїдного статусу дитини в умовах інфікування вірусом SARS-CoV-2. Проведено обстеження 139 дітей із COVID-19, 21 дитини із мультисистемним запальним синдромом (MIS-C), та 20 дітей без ознак інфікування вірусом SARS-CoV-2. Усім дітям проведено визначення тиреоїдного статусу (рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (вТ3), вільного тироксину (вТ4)) та апоптичної активності (рівень каспази-3). Виявлено статистично значущі відмінності тиреоїдного статусу між дітьми з COVID-19, MIS-C та здоровими особами. Рівень каспази-3 досягав максимальних значень у пацієнтів з MIS-C – 6,07 (4,05; 8,93) нг/мл – та достовірно перевищував показники у групі COVID-19 (2,15 (1,90; 4,29) нг/мл) та контрольній групі (1,04 (0,78; 1,86) нг/мл) ($p < 0,05$). Встановлено наявність негативного кореляційного зв'язку між рівнями вТ3 ($r_s = -0,35$; $p = 0,003$) і вТ4 ($r_s = -0,27$; $p = 0,028$) та каспазою-3 у дітей з COVID-19. Найвищі значення каспази-3 реєструвалися у пацієнтів із найнижчими рівнями вТ3 та вТ4 (Q1), тоді як у осіб із найвищими показниками (Q4) визначалися мінімальні рівні досліджуваного маркера. За результатами багатofакторного регресійного аналізу встановлено, що вТ3 є незалежним статистично значущим предиктором рівня каспази-3 ($\beta = -0,39$; $p = 0,001$), тоді як ТТГ, вТ4 та належність до клінічної групи не продемонстрували достовірного впливу ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про асоціацію тиреоїдного статусу з апоптичною активністю у дітей, інфікованих SARS-CoV-2, та розширюють уявлення про системний характер змін при коронавірусній хворобі.

Ключові слова: тиреоїдні гормони, каспаза-3, COVID-19, MIS-S, діти.

Вступ. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) дозволила окреслити нові патогенетичні механізми, що супроводжують перебіг інфекційного процесу як у дорослій, так і в дитячій популяції. Серед важливих детермінант тяжкості перебігу COVID-19 виокремлюють ендокринний дисбаланс, зумовлений високою експресією ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) на клітинах ендокринних залоз, зокрема щитоподібної залози. Встановлено, що частота порушень функції щитоподібної залози за наявності інфекції SARS-CoV-2 у дітей варіює від 13 до 64 % [11].

Однією з найчастіших форм тиреоїдної дисфункції, асоційованої з COVID-19, є синдром еутиреоїдної патології (euthyroid sick syndrome, ESS), також відомий як синдром нетиреоїдного захворювання [1; 2; 12]. Ключовою ознакою ESS є зниження рівня трийодтироніну (Т3), хоча також можуть реєструватися знижені рівні тироксину (Т4) або тиреотропного гормону (ТТГ) [16]. Розвиток ESS розглядають як адаптаційний механізм, спрямований на захист тканин від додаткових ушкоджень та зменшення енергетичних витрат в умовах системного захворювання, зокрема інфекції SARS-CoV-2 [1].

Водночас у відповідь на системне запалення та активацію прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин α (TNF- α), відбувається індукція апоптозу [13]. Попередньо проведене дослідження продемонструвало підвищення рівня каспази-3, як одного з провідних маркерів апоптичної активності, у дітей із тяжким перебігом коронавірусної інфекції та MIS-C [3]. Апоптоз в умовах

вірусної реплікації розглядається як протективний механізм, що обмежує поширення інфекції, однак його надмірна або неконтрольована активація може сприяти тяжкому перебігу захворювання та підвищувати ризик несприятливих наслідків [10; 15]. Результати нещодавніх клінічних досліджень свідчать про залучення тиреоїдних гормонів до процесів модуляції апоптозу [9]. Проте встановлений взаємозв'язок досліджувався переважно у загальній популяції дорослих пацієнтів.

З огляду на притаманну інфекції SARS-CoV-2 дисфункцію щитоподібної залози та підвищення апоптичної активності, **метою дослідження** стало вивчення взаємозв'язку між цими двома патологічними станами, зокрема оцінка асоціації рівня каспази-3 залежно від тиреоїдного статусу дитини в умовах інфікування вірусом SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 180 дітей віком від 1 місяця до 17 років, серед яких 139 дітей з гострою коронавірусною інфекцією (COVID-19), підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції або швидким антиген-тестом; 21 дитина із мультисистемним запальним синдромом (MIS-C), діагностованим відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [14]; та 20 дітей без ознак інфікування вірусом SARS-CoV-2, які склали контрольну групу.

Досліджувані групи були репрезентативними за віком та статтю. Середній вік дітей у групі COVID-19 становив $(6,24 \pm 5,76)$ років, у групі MIS-C – $(7,83 \pm 4,87)$ років, у групі контролю – $(8,60 \pm 4,60)$ років. Серед усіх обстежених переважали хлопчики: 54,68% у групі COVID-19; 76,19% – у групі MIS-C та 60,0% – у контрольній групі.

Визначення тиреоїдного статусу (ТТГ, вільного Т3 (вТ3), вільного Т4 (вТ4)) та апоптичної активності (рівень каспази-3) проводили на першу добу після госпіталізації до стаціонарних відділень лікувальних закладів м. Тернополя.

Визначення показників тиреоїдної панелі та рівня каспази-3 здійснювали імуноферментним методом із використанням таких тест-систем: Free Triiodothyronine (FT3) Test System (Monobind, USA), Free Thyroxine (FT4) Test System (Monobind, USA), Thyrotropin (TSH) Test System (Monobind, USA), Human CASP3 (Caspase 3) (Elabscience, USA).

Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх батьків або законних представників дітей. Дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 року).

Статистичний та графічний аналіз результатів виконували з використанням програмного забезпечення Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA) та GraphPad Prism 8.4.3. Зважаючи на ненормальний розподіл кількісних показників (за результатами тестів на нормальність), подальший аналіз проводили методами непараметричної статистики. Порівняння трьох і більше груп здійснювали за критерієм Краскела–Уолліса. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта Спірмена. Для оцінки асоціації рівня каспази-3 з показниками тиреоїдної панелі з урахуванням клінічної форми захворювання застосовано множинний регресійний аналіз. Рівень статистичної значущості встановлено на рівні $p < 0,05$.

Результати дослідження. Встановлено статистично значущі відмінності у рівнях тиреоїдних гормонів між групами дітей із COVID-19, MIS-C та здоровими дітьми (рис. 1). Зокрема, у дітей із MIS-C виявлено достовірно вищі значення ТТГ та нижчі рівні вТ3 і вТ4 порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) (рис. 1).

Порівняльний аналіз між групами пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, продемонстрував достовірно вищі показники ТТГ у дітей із MIS-C порівняно з пацієнтами з гострим перебігом COVID-19, а також нижчі рівні вТ3 при MIS-C (рис. 1).

Рівень каспази-3 досягав максимальних значень у пацієнтів з MIS-C – $6,07 (4,05; 8,93)$ нг/мл – та достовірно перевищував показники у групі COVID-19 $(2,15 (1,90; 4,29))$ нг/мл та контрольній групі $(1,04 (0,78; 1,86))$ нг/мл ($p < 0,05$).

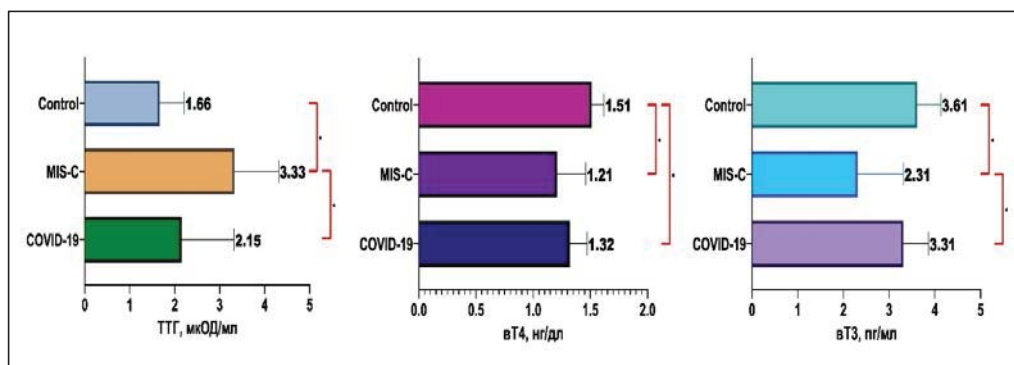


Рис. 1. Тиреоїдна панель у групах дітей з COVID-19, MIS-C та у здорових осіб

Кореляційний аналіз між показниками тиреоїдної панелі та рівнем каспази-3 в основних групах спостереження (COVID-19 та MIS-C) виявив наявність статистично значущого негативного взаємозв'язку між рівнями вільного Т3 і вільного Т4 та каспазою-3 у групі дітей з гострою інфекцією SARS-CoV-2 (табл. 1). Водночас у групі пацієнтів із MIS-C достовірних кореляційних взаємозв'язків між тиреоїдними гормонами та рівнем каспази-3 не встановлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Результати кореляційного аналізу між рівнями тиреоїдних гормонів (ТТГ, вТ3, вТ4) та рівнем каспази-3

Взаємозв'язок між показниками	COVID-19		MIS-C	
	r_s	p	r_s	p
Каспаза-3 & ТТГ	-0,06	0,649	-0,01	0,964
Каспаза-3 & вТ3	-0,35	0,003*	-0,12	0,622
Каспаза-3 & вТ4	-0,27	0,028*	0,21	0,414

Примітка 1. r_s – коефіцієнт кореляції Спірмена та рівень його статистичної значущості (p).

Примітка 2. * – статистично достовірний результат.

Зважаючи на встановлені відмінності у рівнях тиреоїдних гормонів та каспази-3 у досліджуваних групах, а також на наявність кореляційного зв'язку між рівнями вільного Т3 і вільного Т4 та каспазою-3 за умов інфікування вірусом SARS-CoV-2, проведено додатковий аналіз рівня каспази-3 як маркера апоптозу залежно від кватильного розподілу вТ3 та вТ4.

Пацієнтів стратифіковано за кватілями рівня вільного Т3 та вільного Т4. Кватильний розподіл для вТ3 був таким: Q1 $\leq 2,44$ пг/мл; Q2 – 2,45–3,31 пг/мл; Q3 – 3,32–3,85 пг/мл; Q4 $> 3,85$ пг/мл. Для вТ4 кватильні межі становили: Q1 $\leq 1,13$ нг/дл; Q2 – 1,14–1,34 нг/дл; Q3 – 1,35–1,48 нг/дл; Q4 $> 1,48$ нг/дл. Аналіз продемонстрував поступове зниження рівня каспази-3 від найнижчого до найвищого кватіля як для вільного Т3, так і для вільного Т4. Найвищі значення каспази-3 реєструвалися у пацієнтів із найнижчими рівнями гормонів (Q1), тоді як у осіб із найвищими показниками (Q4) визначалися мінімальні рівні досліджуваного маркера. Виявлена закономірність була статистично значущою та свідчила про наявність зворотного асоціативного зв'язку між рівнями тиреоїдних гормонів і апоптичною активністю ($p < 0,05$) (рис. 2).

Зважаючи на встановлений взаємозв'язок між рівнями каспази-3 та тиреоїдними гормонами, а також варіацію показників залежно від наявності інфікування вірусом SARS-CoV-2, проведено множинний регресійний аналіз з метою виокремлення статистично значущих предикторів апоптичної активності. Встановлено, що за умов інфікування вірусом SARS-CoV-2 вільний трийодтиронін є статистично значущим предиктором рівня каспази-3 з-поміж усіх тиреоїдних гормонів ($p < 0,05$) (табл. 2).

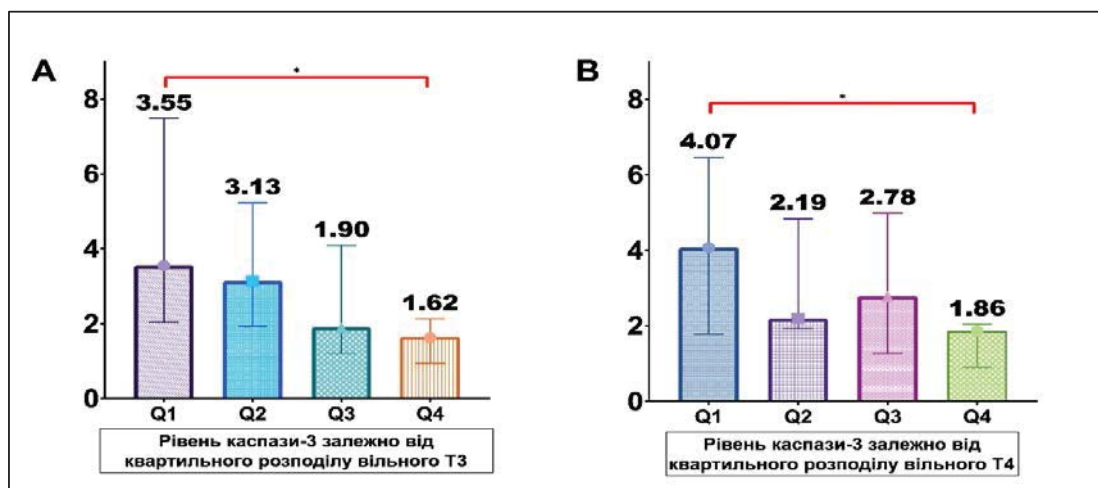


Рис. 2. Рівень каспази-3 у дітей залежно від кватильного розподілу: (А) вільного Т3; (В) вільного Т4

Таблиця 2

Асоціація рівня каспази-3 з показниками тиреоїдної панелі у дітей із SARS-CoV-2: результати багатofакторного регресійного аналізу

Показник	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t	p
Константа			7,75	1,70	4,55	<0,001*
Група (COVID-19, MIS-C, контроль)	0,04	0,10	0,08	0,19	0,42	0,672
ТТГ, мкОд/мл	0,02	0,10	0,04	0,19	0,22	0,829
Т3 вільний, пг/мл	-0,39	0,11	-1,19	0,34	-3,56	0,001*
Т4 вільний, нг/дл	-0,07	0,11	-0,71	1,18	-0,60	0,551

Примітка. * – статистично достовірний результат.

Дискусія. Результати дослідження дозволили встановити взаємозв'язок між тиреоїдним статусом педіатричних пацієнтів із COVID-19 та MIS-C та апоптичною активністю. Продемонстровано, що зниження рівня вТ3 та вТ4 асоціюється з підвищенням концентрації каспази-3. Отримані дані узгоджуються з результатами Mahdi et al., які показали достовірні відмінності рівня каспази-3 при гіпотиреозі та гіпертиреозі порівняно з еутиреоїдними пацієнтами, що свідчить про посилення апоптозу за умов тиреоїдної дисфункції [9].

Відомо, що *in vitro* тироксин у фізіологічних концентраціях чинить антиапоптичну дію, зокрема шляхом модифікації TNF- α /FAS-індукованого апоптозу, зниження клітинного вмісту та активації протеолітичних каспаз і білка BAX, а також підвищення експресії X-зчепленого інгібітора апоптозу (XIAP) [6]. Зазначені ефекти Т4 переважно ініціюються через мембранний рецептор тиреоїдного гормону [6]. Варто окреслити, що трийодтиронін також модулює апоптоз шляхом пригнічення експресії проапоптотичного білка BAX, стимуляції експресії антиапоптотичного XIAP, а також, що особливо важливо в контексті нашого дослідження, знижує активацію каспази-3 [8]. Інші моделі *in vitro*, зокрема сфокусовані на вивченні онкопатології, також продемонстрували інгібувальний вплив тиреоїдних гормонів (Т3 та Т4) на процеси апоптозу [4; 5]. Виявлене у нашому дослідженні зниження рівнів вТ4 та вТ3 може супроводжуватися послабленням їх антиапоптичної дії, що потенційно сприяє підвищенню рівня каспази-3 як маркера апоптозу.

Водночас встановлене зниження тиреоїдних гормонів на тлі підвищеної експресії каспази-3 може мати і зворотне патогенетичне обґрунтування. Надмірна активація апоптозу в умовах

гіперзапалення, характерного для тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C, із підвищенням експресії каспази-3 та Fas у поєднанні зі зниженням рівня антиапоптотичного білка Bcl-2 може зумовлювати безпосереднє uszkodження щитоподібної залози [7]. Унаслідок апоптозу тиреоцитів зменшується синтез ними тиреоїдних гормонів, що може призводити до зниження їх рівня у сироватці крові та формування гіпотиреоїдного стану.

Висновки. Отже, порушення тиреоїдного статусу у дітей із COVID-19 та MIS-C є клінічно важливим не лише з позицій ендокринного дисбалансу, але й у контексті активації апоптичних процесів, які можуть мати несприятливі та потенційно довготривалі наслідки. Встановлені патогенетичні патерни перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дітей розширюють уявлення про системний характер змін при коронавірусній хворобі. Хоча визначення показників тиреоїдної панелі та маркерів апоптичної активності не належить до першочергових компонентів менеджменту педіатричних пацієнтів із COVID-19 та MIS-C, ці показники є клінічно значущими для розуміння можливих наслідків перенесеної інфекції та їх потенційної ролі у формуванні постковідних порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Croce L., Gangemi D., Ancona G., Liboà F., Bendotti G., Minelli L., et al. The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2021. 44(5), 891–904. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01506-7>
2. Kozak K. V., Pavlyshyn H. A., Avramenko I. Y., Dyvonyak O. M., Hlushko K. T. SARS-CoV-2 infection and thyroid dysfunction in children. *Ukrainian Biochemical Journal*, 2023. 95(3), 12–21. <https://doi.org/10.15407/ubj95.03.012>
3. Kozak K., Pavlyshyn H., Vari S. Prognostic value of caspase-3 and cardiac troponin I in assessing cardiovascular risk in pediatric COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2025. 18, 3009–3019. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S514776>
4. Krashin E., Piekiełko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Frontiers in Endocrinology*, 2019. 10, 59. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
5. Lin H. Y., Chin Y. T., Yang Y. C., Lai H. Y., Wang-Peng J., Liu L. F., Tang H. Y., Davis P. J. Thyroid Hormone, Cancer, and Apoptosis. *Comprehensive Physiology*, 2016. 6(3), 1221–1237. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150035>
6. Lin H.-Y., Glinesky G. V., Mousa S. A., Davis P. J. Thyroid hormone and anti-apoptosis in tumor cells. *Oncotarget*, 2015. 6(17), 14735–14743. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4023>
7. Liu Y., Chen H., Zhang L., Zhang T., Ren X. The association between thyroid injury and apoptosis, and alterations of Bax, Bcl-2, and caspase-3 mRNA/protein expression induced by nickel sulfate in Wistar rats. *Biological Trace Element Research*, 2020. 195(1), 159–168. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01825-0>
8. Liu Y.-C., Yeh C.-T., Lin K.-H. Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. 20(20), 4986. <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>
9. Mahdi R., Jothery A., Msayer K., Al-Hassnawi A. Effect of thyroid dysfunction on apoptosis markers: Caspase-3 and Bcl-2 among Iraqi patients. *Egyptian Journal of Immunology*, 2025. 32(1), 50–55. <https://doi.org/10.55133/eji.320105>
10. Majchrzak M., Poręba M. The roles of cellular protease interactions in viral infections and programmed cell death: A lesson learned from the SARS-CoV-2 outbreak and COVID-19 pandemic. *Pharmacological Reports*, 2022. 74(6), 1149–1165. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00394-9>
11. McCowan R., Wild E., Lucas-Herald A. K., McNeilly J., Mason A., Wong S. C., Ahmed S. F., Shaikh M. G. The effect of COVID-19 on the presentation of thyroid disease in children. *Frontiers in Endocrinology*, 2022. 13, 1014533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014533>
12. Rossetti C. L., Cazarin J., Hecht F., Beltrão F. E. L., Ferreira A. C. F., Fortunato, R. S., Ramos, H. E., & de Carvalho D. P. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Frontiers in Endocrinology*, 2022. 13, 1041676. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041676>

13. Tegethoff S. A., Danziger G., Kühn D., Kimmer C., Adams T., Heintz L., Metz C., Reifenrath K., Angresius R., Mang S., Rixecker T., Becker A., Geisel J., Jentgen C., Seiler F., Reichert M. C., Fröhlich F., Meyer S., Rissland J., Ewen S., ... Papan C. TNF-related apoptosis-inducing ligand, interferon gamma-induced protein 10, and C-reactive protein in predicting the progression of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *International journal of infectious diseases*, 2022. 122, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.051>
14. World Health Organization. (n.d.). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19*. URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
15. Yuan C., Ma Z., Xie J., Li W., Su L., Zhang G., Xu J., Wu Y., Zhang M., Liu W. The role of cell death in SARS-CoV-2 infection. *Signal transduction and targeted therapy*, 2023. 8(1), 357. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01580-8>
16. Zou R., Wu C., Zhang S., Wang G., Zhang Q., Yu B., Wu Y., Dong H., Wu G., Wu S., Zhong Y. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Frontiers in Endocrinology*, 2020. 11, 566439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.566439>

REFERENCES

1. Croce, L., Gangemi, D., Ancona, G., Liboà, F., Bendotti, G., Minelli, L., et al. (2021). The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(5), 891–904. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01506-7>
2. Kozak, K. V., Pavlyshyn, H. A., Avramenko, I. Y., Dyvonyak, O. M., & Hlushko, K. T. (2023). SARS-CoV-2 infection and thyroid dysfunction in children. *Ukrainian Biochemical Journal*, 95(3), 12–21. <https://doi.org/10.15407/ubj95.03.012>
3. Kozak, K., Pavlyshyn, H., & Vari, S. (2025). Prognostic value of caspase-3 and cardiac troponin I in assessing cardiovascular risk in pediatric COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 18, 3009–3019. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S514776>
4. Krashin, E., Piekiełko-Witkowska, A., Ellis, M., & Ashur-Fabian, O. (2019). Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 59. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
5. Lin, H. Y., Chin, Y. T., Yang, Y. C., Lai, H. Y., Wang-Peng, J., Liu, L. F., Tang, H. Y., & Davis, P. J. (2016). Thyroid Hormone, Cancer, and Apoptosis. *Comprehensive Physiology*, 6(3), 1221–1237. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150035>
6. Lin, H.-Y., Glinsky, G. V., Mousa, S. A., & Davis, P. J. (2015). Thyroid hormone and anti-apoptosis in tumor cells. *Oncotarget*, 6(17), 14735–14743. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4023>
7. Liu, Y., Chen, H., Zhang, L., Zhang, T., & Ren, X. (2020). The association between thyroid injury and apoptosis, and alterations of Bax, Bcl-2, and caspase-3 mRNA/protein expression induced by nickel sulfate in Wistar rats. *Biological Trace Element Research*, 195(1), 159–168. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01825-0>
8. Liu, Y.-C., Yeh, C.-T., & Lin, K.-H. (2019). Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 4986. <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>
9. Mahdi, R., Jothery, A., Msayer, K., & Al-Hassnawi, A. (2025). Effect of thyroid dysfunction on apoptosis markers: Caspase-3 and Bcl-2 among Iraqi patients. *Egyptian Journal of Immunology*, 32(1), 50–55. <https://doi.org/10.55133/eji.320105>
10. Majchrzak, M., & Poreba, M. (2022). The roles of cellular protease interactions in viral infections and programmed cell death: A lesson learned from the SARS-CoV-2 outbreak and COVID-19 pandemic. *Pharmacological Reports*, 74(6), 1149–1165. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00394-9>
11. McCowan, R., Wild, E., Lucas-Herald, A. K., McNeilly, J., Mason, A., Wong, S. C., Ahmed, S. F., & Shaikh, M. G. (2022). The effect of COVID-19 on the presentation of thyroid disease in children. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1014533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014533>
12. Rossetti, C. L., Cazarin, J., Hecht, F., Beltrão, F. E. L., Ferreira, A. C. F., Fortunato, R. S., Ramos, H. E., & de Carvalho, D. P. (2022). COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1041676. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041676>

13. Tegethoff, S. A., Danziger, G., Kühn, D., Kimmer, C., Adams, T., Heintz, L., Metz, C., Reifenrath, K., Angresius, R., Mang, S., Rixecker, T., Becker, A., Geisel, J., Jentgen, C., Seiler, F., Reichert, M. C., Fröhlich, F., Meyer, S., Rissland, J., Ewen, S., ... Papan, C. (2022). TNF-related apoptosis-inducing ligand, interferon gamma-induced protein 10, and C-reactive protein in predicting the progression of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *International journal of infectious diseases*, 122, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.051>
14. World Health Organization. (n.d.). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19*. Retrieved July 20, 2025, from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
15. Yuan, C., Ma, Z., Xie, J., Li, W., Su, L., Zhang, G., Xu, J., Wu, Y., Zhang, M., & Liu, W. (2023). The role of cell death in SARS-CoV-2 infection. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 357. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01580-8>
16. Zou, R., Wu, C., Zhang, S., Wang, G., Zhang, Q., Yu, B., Wu, Y., Dong, H., Wu, G., Wu, S., & Zhong, Y. (2020). Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 566439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.566439>

ASSOCIATION OF THYROID STATUS WITH APOPTOTIC ACTIVITY IN CHILDREN WITH SARS-COV-2 INFECTION

Kozak K.V.

Abstract. The COVID-19 pandemic has brought attention to new mechanisms of disease progression in both adults and children. This study aimed to investigate the relationship between thyroid dysfunction and increased apoptotic activity in children with SARS-CoV-2 infection. A total of 139 children with COVID-19, 21 with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), and 20 without SARS-CoV-2 infection were examined. Thyroid status (thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4)) and apoptotic activity (caspase-3 level) were assessed in all participants. Significant differences in thyroid parameters were found between children with COVID-19, MIS-C, and healthy controls. Caspase-3 levels were highest in patients with MIS-C (6.07 (4.05; 8.93) ng/mL) and significantly higher than those in the COVID-19 group (2.15 (1.90; 4.29) ng/mL) and control group (1.04 (0.78; 1.86) ng/mL) ($p < 0.05$). A negative correlation was found between fT3 ($r_s = -0.35$; $p = 0.003$) and fT4 ($r_s = -0.27$; $p = 0.028$) levels and caspase-3 in children with COVID-19. The highest caspase-3 levels were seen in patients in the lowest fT3 and fT4 quartile (Q1), while the lowest levels were found in those in the highest quartile (Q4). Multivariate regression analysis showed that fT3 was a significant predictor of caspase-3 levels ($\beta = -0.39$; $p = 0.001$), while TSH, fT4, and clinical group assignment had no significant effect ($p > 0.05$). These findings suggest a link between thyroid status and apoptotic activity in children with SARS-CoV-2 infection, providing further insight into the systemic changes caused by COVID-19.

Key words: thyroid hormones, caspase-3, COVID-19, MIS-C, children.

Козак Катерина Валеріївна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Creative Commons Attribution 4.0
International (CC BY 4.0)



Дата першого надходження статті до видання: 23.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 20.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 27.05.2026