

DINAMICA IMUNOGLOBULINELOR, AMINOACIZILOR IMUNOACTIVI ȘI A GLUTATIONULUI LA SUBIECȚII CU SCHIMBĂRI ECO-MORFOLOGICE ALE GLANDEI TIROIDE ÎN PERIOADA POST-COVID-19

Cebotari Anghela

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Rezumat

În articol sunt descrise modificările conținutului aminoacizilor imunoactivi, glutationului și imunoglobulinelor la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19. Imunoglobulinele la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 au avut o dinamică progresivă în dependență de etapele de studiu. Atât indicii aminoacizilor imunoactivi studiați, cât și glutationul la subiecții în perioada post-COVID-19 au sporit veridic la 6 luni și la 12 luni, comparativ cu prima lună. *Cuvinte cheie:* imunoglobuline, aminoacizi imunoactivi, glutation, glandă tiroidă, COVID-19.

Depus la redacție: 15 august 2021.

Adresa pentru corespondență: Cebotari Anghela, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, str. Academiei, 1, MD-2028 Chișinău, Republica Moldova; e-mail: angelica.cebotari9@gmail.com; tel. (+373 22) 73-71-38.

Introducere

În condiții clinice severe, pot apărea modificări nu numai a diferitor sisteme de organe, dar și ale funcției și structurii glandei tiroide. În timpul maladiei COVID-19, schimbările apar ca o consecință a efectelor directe sau indirecte ale infecției cu SARS-CoV-2 asupra glandei. SARS-CoV-2 folosește ACE2 ca receptor pentru a infecta celulele gazdă, iar ACE2 este exprimat de către celulele tiroidiene foliculare. Pe de altă parte, COVID-19 este asociat cu un răspuns sistemic inflamator și imun, care implică limfocitele Th1/Th17/Th2 și citokinele proinflamatorii, care seamănă cu activarea imună care apare în bolile tiroidiene mediate imun. Tulburările tiroidiene legate de COVID-19 includ tiroidita distructivă și debutul sau recidiva tulburărilor autoimune ale tiroidei, ducând la un spectru larg de disfuncții tiroidiene, de la tirototoxică la hipotiroidism [13].

Nivelurile serice de imunoglobulină sunt determinate în practica clinică, deoarece oferă informații cheie despre starea imunitară umorală. Nivelurile scăzute de imunoglobuline (Ig) definesc unele imunodeficiențe umorale [3]. În schimb, nivelurile sporite de imunoglobuline sunt observate în afecțiunile hepatice, bolile inflamatorii cronice, tulburările hematologice, infecțiile și tumorile maligne [5]. Mai mult, nivelurile de imunoglobulină ajută la diagnosticarea unor tulburări, în special a bolilor hepatice [1,15].

Aminoacizii sunt structura biochimică principală în sinteza proteinelor organismului uman: cele tisulare, a enzimelor, hormonilor, anticorpilor etc. În absența cel puțin a unui aminoacid, construcția ulterioară a moleculei proteice devine imposibilă. Un interes deosebit îl are metabolismul aminoacizilor, care sunt implicați nemijlocit în reacții imune, sub formă de molecule individuale și nu ca parte a compușilor proteici.

Acești aminoacizi fac parte dintr-un grup separat numit grupul aminoacizilor imunoactivi. Din aminoacizii imunoactivi fac parte: valina, treonina, triptofanul, acizii aspartic și glutamic, serina, alanina, cisteina și acidul γ -aminobutiric. Acidul γ -aminobutiric nu face parte din aminoacizii proteinogeni, dar are un rol important în organism – neuromediator [4].

Materiale și metode

Rezultatele expuse în studiul dat au fost obținute la examinarea a 242 de subiecți de cercetare cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (la o lună, la 6 luni și 12 luni). Subiecților li s-a determinat cantitatea de imunoglobuline, aminoacizi imunoactivi și glutatation. Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor (Ig) A, G, M a fost efectuată după metoda imunodifuziei simple bidimensionale [7]. Conținutul aminoacizilor imunoactivi și glutatationului în sânge a fost determinat prin metoda cromatografiei lichide cu schimb de ioni [15,19]. Analiza statistică a rezultatelor obținute s-a realizat cu utilizarea t-criteriului Student.

Rezultate și discuții

Concentrațiile imunoglobulinelor la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 sunt prezentate în Figura 1. IgA îndeplinează cantitățile mici de antigene, provenite din alimente sau antigenele solubile ale microorganismelor, absorbite în circulația generală, având rol important în lupta împotriva bacteriilor din mucoase [2].

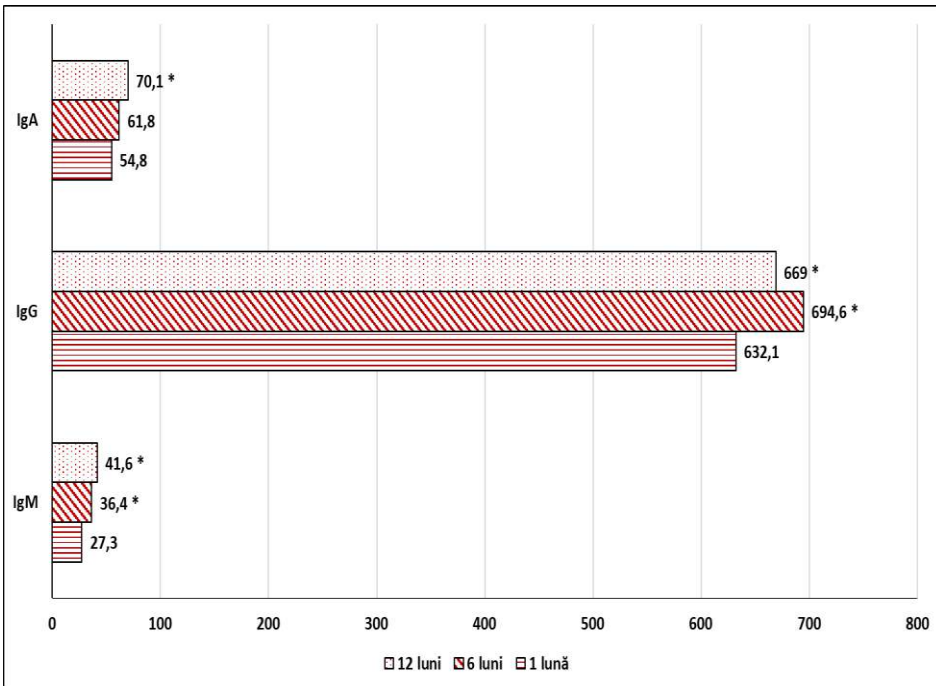


Figura 1. Conținutul imunoglobulinelor la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (mg/dl).

Funcția esențială a IgG este neutralizarea toxinelor bacteriene, activarea sistemului complement și liza celulelor bacteriene și a particulelor virale, dar îndeplinește și rol opsonizant. IgM este principala opsonină imunoglobulinică a serului, fiind foarte eficientă în reacția de apărare de bacteriemii și toxine [2, 14].

Din figură se observă că la subiecții examinați în perioada post-COVID-19 toate clasele de imunoglobuline au sporit comparativ cu prima lună de după COVID-19.

Astfel, comparativ cu prima lună, IgM a sporit veridic cu 33,3% la 6 luni și cu 52,4% la 12 luni; IgG a sporit statistic veridic cu 9,9% la 6 luni și cu 5,8% la 12 luni și IgA a sporit cu 12,8% la 6 luni și cu 27,9% la 12 luni.

În scopul studierii rolului aminoacizilor imunoactivi asupra stării sistemului imunitar și dinamica acestora a fost examinată concentrația aminoacizilor imunoactivi în plasma sangvină la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (Tabelul 1).

Tabelul 1. Indicii aminoacizilor imunoactivi ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) și a glutatationului ($\mu\text{mol}/100\text{ mg}$) la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19

Aminoacid	Perioada de studiu		
	1 lună	6 luni	12 luni
Conținutul aminoacizilor imunoactivi			
Valina	86,10 \pm 0,50	91,60 \pm 0,80*	94,60 \pm 0,40*
Treonina	65,10 \pm 0,20	74,30 \pm 0,90*	75,60 \pm 0,20*
Acidul glutamic	87,20 \pm 0,30	92,60 \pm 3,30*	94,00 \pm 3,60*
Acidul aspartic	0,40 \pm 0,02	1,10 \pm 0,01*	1,40 \pm 0,05*
Serina	54,00 \pm 0,01	59,40 \pm 0,03*	60,30 \pm 0,02*
Glicina	112,30 \pm 0,14	122,10 \pm 0,50*	124,10 \pm 0,6*
Alanina	156,40 \pm 0,11	177,40 \pm 0,15*	178,40 \pm 0,18*
Cisteina	0,60 \pm 0,01	0,80 \pm 0,05*	0,90 \pm 0,03*
Arginina	13,20 \pm 0,05	15,10 \pm 0,03*	15,60 \pm 0,04*
Conținutul glutatationului			
Glutation	48,40 \pm 9,57	50,85 \pm 12,19	51,30 \pm 11,00

Notă: * – diferențe semnificative comparative ($p < 0,05$)

Numeroase studii demonstrează că, în cazul insuficienței sau excesului aminoacizilor în organism, se observă dereglarea stării generale a organismului și, în primul rând, diminuează protecția imună [6, 17]. Prin urmare, este foarte important controlul cantității acestora și respectarea limitelor recomandate.

Aminoacizii liberi sunt un grup mare de compuși care, de rând cu funcțiile energetice și plastice, datorită structurii lor chimice, pot participa la reglarea multor reacții enzimatice, inclusiv procesele de transfer intercelular și transmembranar în organism [21]. Scăderea conținutului aminoacizilor neesențiali poate indica dereglări ale metabolismului glucidic, care este principalul furnizor al scheletului de carbon din structura aminoacizilor neesențiali. Scăderea valorilor acestora duce la dereglări în biosinteza proteinelor [19]. Un rol deosebit îl dețin aminoacizii esențiali care nu se sintetizează în organism și trebuie să fie consumați în cantități necesare. Valina, fiind un aminoacid esențial are un rol important în sinteza și formarea anticorpilor. Insuficiența valinei duce la dereglări funcționale nu numai în sistemul imunitar [18], dar și la

dereglări hormonale serioase, în primul rând în funcționarea glandei tiroide și suprarenalelor [4].

Treonina participă în procesele de creștere tisulară, activează sistemul imunitar, elimină toxinele, îmbunătățește activitatea tractului gastrointestinal, fiind necesar pentru dezvoltarea normală a organismului. Deficitul treoninei scade activitatea sistemului imunitar, provoacă întârzierea creșterii și scăderea masei corporale. Un conținut bogat de treonină se găsește în icre, soia și alte leguminoase, nuci, semințe, brânză, cașcaval, carne, ouă, pește și produse de mare [4]. Arginina este un aminoacid esențial, care în anumite concentrație favorizează răspândirea virusurilor. Ținând sub control consumul acesteia, se pot monitoriza bolile virale. Un conținut sporit de arginină se găsește în nuci, semințe, grâu, cereale și ciocolată. Excluderea dietei cu un conținut de arginină ajută organismul de a rezista la virus și de a-l depăși [6]. În cantități rezonabile arginina fortifică sistemul imunitar [8].

Cantitatea tuturor aminoacizilor imunoactivi studiați la subiecții în perioada post-COVID-19 au sporit veridic la 6 luni și la 12 luni, comparativ cu prima lună.

Numeroase surse bibliografice [9,10, 11, 12] menționează faptul că stresul oxidativ și inflamația provocată de acesta formează baza patogenezei diferitor boli cronice care agravează cursul infecției cu coronavirus COVID-19 (diabet zaharat, obezitate severă, boli bronhopulmonare, boli cardiovasculare, cancer, boli ale rinichilor și ficatului). Cauza stresului oxidativ este dezechilibrul în sistemul homeostaziei redox, caracterizat prin producția excesivă a formelor reactive de oxigen și activitatea insuficientă a sistemului de protecție antioxidantă.

Dintre toți potențialii antioxidanți din organism, anume glutatationul oferă condiții stabile pentru funcționarea eficientă a sistemului antioxidant, iar deficitul acestuia poate provoca tulburări ale diferitor organe și sisteme. Recent, mulți experți și-au exprimat opinia că deficitul de glutatation este explicația cea mai probabilă pentru efectul agravant al factorilor de risc asupra evoluției clinice a infecției cu COVID-19 [9,10, 11, 22]. Deficitul endogen de glutatation însoțește multe boli cronice care agravează prognosticul COVID-19. O scădere a nivelului de glutatation la acești pacienți este deja însoțită de stres oxidativ, potențând astfel modificări inflamatorii la plămâni, ceea ce duce în cele din urmă la dezvoltarea sindromului de distress respirator acut, insuficiență multiplă a organelor și moarte.

În Tabelul 1. și Figura 2. se observă o sporire a conținutului glutatationului la 6 luni și la 12 luni post-COVID-19 la subiecții examinați (respectiv $50,85 \pm 12,19$ și $51,30 \pm 11,00$ $\mu\text{mol}/100$ mg), comparativ cu indicii depistați la o lună a perioadei post-COVID-19 ($48,40 \pm 9,57$ $\mu\text{mol}/100$ mg).

Polonicov A. [22], în baza propriilor observații ale pacienților cu COVID-19, a ajuns la concluzia că cauza manifestărilor severe și a decesului pacienților este deficiența endogenă a glutatationului. Numeroase publicații indică faptul că menținerea glutatationului la un nivel ridicat asigură o protecție antivirală nespecifică fiabilă, indiferent de tipul de virus și demonstrează proprietăți imunomodulatoare. Există dovezi că glutatationul inhibă replicarea diferitor tipuri de virusuri în diferite etape ale ciclului lor de viață, reducând astfel încărcătura virală asupra organismului și prevenind eliberarea masivă de celule inflamatorii în plămâni, datorată parțial propriilor sale proprietăți antiinflamatorii ale glutatationului.

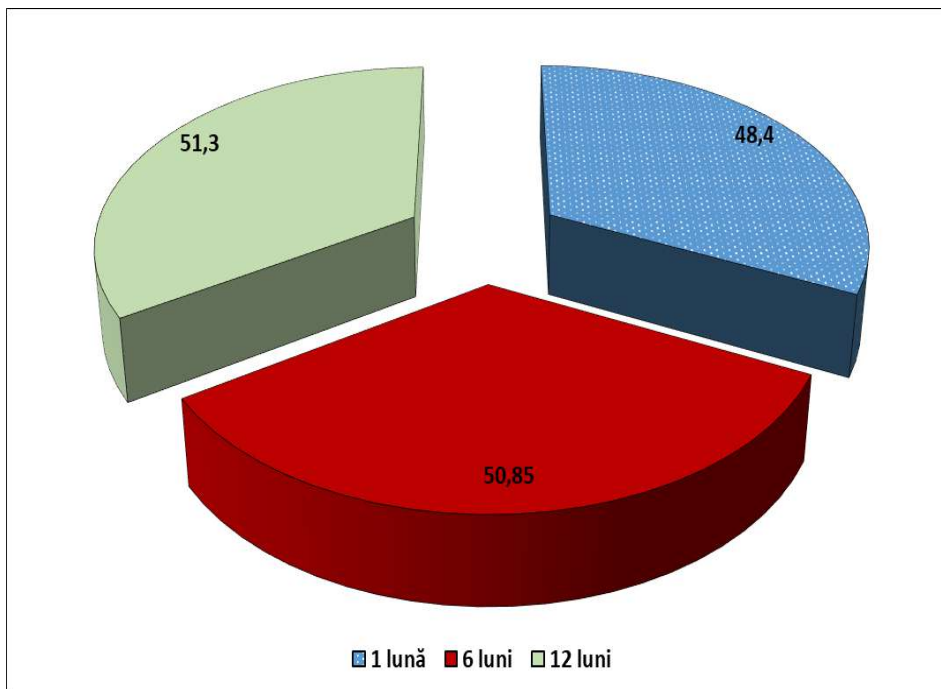


Figura 2. Conținutul glutationului în eritrocitele ($\mu\text{mol}/100\text{ mg}$) subiecților cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19.

Există o ipoteză conform căreia virusul SARS-CoV-2 este periculos numai pentru persoanele cu deficit de glutation endogen, indiferent de ce a cauzat deficiența – îmbătrânirea organismului, boli cronice sau alți factori [22].

Concluzii

1. Imunoglobulinele la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 au avut o dinamică progresivă în dependență de etapele de studiu. Astfel, comparativ cu prima lună, IgM a sporit veridic cu 33,3% ($p < 0,05$) la 6 luni și cu 52,4% ($p < 0,05$) la 12 luni; IgG a sporit statistic veridic cu 9,9% ($p < 0,05$) la 6 luni și cu 5,8% ($p < 0,05$) la 12 luni și IgA a sporit cu 12,8% la 6 luni și cu 27,9% ($p < 0,05$) la 12 luni.

2. Indicii aminoacizilor imunoactivi studiați la subiecții în perioada post-COVID-19 au sporit veridic la 6 luni și la 12 luni, comparativ cu prima lună. Cantitatea glutationului testat, ca element al sistemului antioxidant al organismului la subiecții examinați, a determinat o sporire a conținutului acestuia la 6 luni și la 12 luni post-COVID-19 (respectiv $50,85 \pm 12,19$ și $51,30 \pm 11,00$ $\mu\text{mol}/100\text{ mg}$), comparativ cu indicii depistați la o lună a perioadei post-COVID-19 ($48,40 \pm 9,57$ $\mu\text{mol}/100\text{ mg}$).

Bibliografie

1. Alvarez F., Berg P.A, Bianchi F.B., et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999, 31, 929–38.
2. Mereuță I., Strutinschi T., Poleacova L. Dinamica indicilor aminoacizilo rimunoactivi și a imunoglobulinelor la vârstnici. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții.

2020, nr. 1 (340), 32-39.

3. Buckley R.H. Humoral immunodeficiency. Clin Immunol Immunopathol. 1986, 40, 13-24.

4. Dalangin, R., Kim, A., Campbell, R.E. The role of amino acids in neurotransmission and fluorescent tools for their detection. In: Int J Mol Sci. 2020, 21(17), 6197.

5. Dispenzieri A., Gertz M.A., Therneau T.M., Kyle R.A. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. MayoClinProc. 2001, 76, 476-87.

6. Cruzat, V.F., Krause, M., Newsholme, P.H. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. In: J Int Soc Sports Nutr. 2014, 11, 61.

7. Mancini M, Oriente P, Tramonti L. On a case of cryomacroglobulinemia. In: Riforma Med. 1964, 78, 1445-1451.

8. Marti I Lindez A.A., Reith W. Arginine-dependent immune responses. In: Cell Mol Life Sci. 2021, 78(13), 5303-5324.

9. Ghezzi P. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. Int J GenMed. 2011, 4, 105-113.

10. Joyce-Brady M, Hiratake J. Inhibiting Glutathione Metabolism in Lung Lining Fluid as a Strategy to Augment Antioxidant Defense. In: CurrEnzymInhib. 2011, 7(2), 71-78.

11. Qu M., Zhang H., Chen Z. et al. The Role of Ferroptosis in Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Front Med (Lausanne). 2021, 8, 651552.

12. Musaogullari A., Chai Y.C. Redox Regulation by Protein S-Glutathionylation: From Molecular Mechanisms to Implications in Health and Disease. In: Int J Mol Sci. 2020, 21(21), 8113.

13. Ruggeri R.M., Campenni A., Deandreis D. et al. SARS-CoV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. In: Expert Rev Clin Immunol. 2021, 1-23.

14. Schroeder H.W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. In: J Allergy Clin Immunol. 2010, 125(2 Suppl 2), S41-52.

15. Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. J Gastroenterol. 2003, 38, 52-59.

16. Астанов А.В. и др. Выделение аминокислот методом ионообменной хроматографии: состав и термодинамические параметры комплексов. В: Аналитика РБ-2015. Сборник тезисов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием, 2015, с. 66. ISBN: 978-985-553-287-4.

17. Белокрылов Г., Молчанова И., Сорочинская Е. Аминокислоты как стимуляторы иммуногенеза. Докл. АН СССР, 1986, т.286, №2, 471-473.

18. Белокрылов Г.А., Молчанова И.В., Сорочинская Е.И. Способность некоторых аминокислот, входящих в состав белка, стимулировать тимусзависимый иммунный ответ. В: Бюлл. экспер. биол. и мед., 1986, №7, 4-17.

19. Вольф С.Б. Динамика уровня свободных аминокислот при развитии гепатотоксических реакций на химиотерапию туберкулеза. В: Вестник ВГМУ. 2007, Том 6, № 4, 1-9.

20. Гараева С.Н., Редкозубова Г.В., Постолати Г.В. Аминокислоты в живом организме. Кишинев: АŞМ, 2009. 552 с.

21. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. В 2-х т. Пер. с англ. М.: Мир, 2004. Т.1. 381 с. ISBN 5-03-003600-8.

22. Полоников А. Эндогенная недостаточность глутатиона как наиболее вероятная причина серьезных манифестаций и смерти пациентов с COVID-19. Disponibil: <https://stopCOVID19.com.ru/671-endogenous-deficiency-of-glutathione-as-cause-death-COVID19/> (Accesat la 12.09.2020).