ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

УДК: 616.006-07:612.441

АДАПТАЦІЙНА РОЛЬ ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ ТА ЙОДУ ПРИ СИНДРОМІ НИЗЬКОГО ТРИЙОДТИРОНІНУ: КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА СТРАТЕГІЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ЧАСТИНА ПЕРША)

Білецька О.М., Латогуз С.І., Гарячий Є.В.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Актуальність. Тиреоїдна система є важливим регулятором гомеостазу, яка впливає на енергетичний обмін, імунні реакції та процеси адаптації. У клінічній практиці синдром низького трийодтироніну при нетиреоїдних захворюваннях розглядається як адаптивна відповідь для зниження енергозатрат. Втім, однобічне трактування цього феномену обмежує розуміння його саногенетичної ролі в імунній відповіді, а також доцільності застосування йоду та гормонозамісної терапії при виснаженні адаптаційного потенціалу. Сучасні дослідження доводять, що йод виконує не тільки структурну функцію у синтезі тиреоїдних гормонів, а й проявляє самостійні антиоксидантні та імуномодулювальні властивості.

Мета. На основі аналізу джерел обґрунтувати саногенетичне значення низького трийодтиронінового стану при голодуванні та синдромі низького трийодтироніну за нетиреоїдних захворювань і оцінити перспективи застосування препаратів йоду й замісної терапії трийодтироніном у складі комплексної реабілітаційної медицини.

Матеріали та методи. Використано метод системного аналізу та бібліосемантичний підхід. Проаналізовано публікації 2015–2025 рр., що індексуються у PubMed, Scopus, ScienceDirect, EMBASE, Medline, Cochrane Library, Google Scholar. Відбір здійснювали за ключовими словами: реабілітаційна медицина, нетиреоїдні захворювання, тиреоїдні гормони, тироксин, цитокіни, фагоцитоз. До аналізу включено огляди, клінічні та експериментальні дослідження українською й англійською мовами.

Етика дослідження. Перевага надавалась роботам, що відповідали принципам біоетики та клінічним стандартам, із чітким дизайном і коректною інтерпретацією результатів.

Результати. Історично йод застосовувався для профілактики ендемічного зобу, згодом – у хірургії та дерматології завдяки антисептичним властивостям. Сучасні дані підтверджують його антиоксидантну й імуномодулювальну дію. У пацієнтів описано два варіанти низького трийодтиронінового статусу: з нормальним та підвищеним кліренсом трийодтироніну. Перший асоціюється з голодуванням і ураженням печінки, другий – з тяжкими станами при травмах, інфекціях, ішеміях, онкопатології. Імунні клітини здатні локально регулювати метаболізм тиреоїдних гормонів і транспорт йоду, що визначає їхню роль у механізмах адаптації.

Висновки. Синдром низького трийодтироніну може мати як адаптивне, так і дезадаптивне значення при нетиреоїдних захворюваннях. Йод розглядається не лише як компонент тиреоїдних гормонів, а й як імуномодулювальний чинник. Це створює підстави для подальших досліджень із визначення оптимальної стратегії йодного забезпечення та замісної тиреоїдної терапії у складі сучасної реабілітаційної медицини.

Ключові слова: *реабілітаційна медицина, нетиреоїдні захворювання, тиреоїдні гормони, тироксин, цитокіни, фагоцитоз.*

Відповідальний автор: Білецька О.М.
✉ 4, пр. Науки, м. Харків,
61022, Україна.
E-mail: om.biletska@knmu.edu.ua

Corresponding author: Biletska O.M.
✉ 4, Nauky Ave., Kharkiv,
61022, Ukraine.
E-mail: om.biletska@knmu.edu.ua

© Білецька О.М., Латогуз С.І., Гарячий Є.В., 2025

CC BY-NC-SA

© Biletska O.M., Latohuz S.I., Goryachyi E.V., 2025

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Цитуйте українською: Білецька ОМ, Латогуз СІ, Гарячий ЄВ. Адаптаційна роль тиреоїдної системи та йоду при синдромі низького трийодтироніну: клінічне значення та стратегії реабілітації (огляд літератури, частина перша). Експериментальна і клінічна медицина. 2025;94(3):10c. In press. https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.blg

Cite in English: Biletska OM, Latohuz SI, Goryachyi EV. Adaptive role of the thyroid system and iodine in low triiodothyronine syndrome: clinical significance and rehabilitation strategies (literature review, part 1). Experimental and Clinical Medicine. 2025;94(3):10p. In press. https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.blg [in Ukrainian].

Вступ

Відкриття йоду на початку XIX століття стало важливим поштовхом для його впровадження в медичну практику. Спочатку застосування цього мікроелементу було зосереджене переважно в ендемічних регіонах для профілактики йододефіцитних захворювань. Водночас виявлення антисептичних властивостей йоду зумовило його подальше використання в інших галузях медицини. У середині XX ст. було розкрито молекулярні механізми протизапальної дії повідон-йоду («Бетадин»), що сприяло його активному застосуванню у хірургії та дерматології.

Сучасні дослідження розширили уявлення про значення йоду, висвітливши його як самостійний імуномодулювальний чинник. Так, Sorrenti V. et al. (2021) [1] відзначають антиоксидантні й антимікробні властивості йоду, а також його здатність безпосередньо впливати на функціональну активність лейкоцитів, незалежно від гормонального шляху. Додатково, за даними Tranchitella T. (2023) [2], йод у формі йодиду може посилювати продукцію цитокінів та стимулювати фагоцитарну активність.

На рубежі XIX–XX ст. виник інтерес до використання екстракту щитоподібної залози («тиреоїдину») та тиреоїдних гормонів (ТГ) при нетиреоїдних захворюваннях. Після клінічного впровадження тиреоїдину при гіпотиреозі [3], розпочалися клінічні дослідження терапевтичного впливу ТГ за межами ендокринології. ТГ емпірично застосовували при нетиреоїдних захворюваннях із запальним, інфекційним або неопластичним процесом, вказуючи на їхні потенційні імуномодулювальні, регенеративні та протисклеротичні властивості [4–7].

Наукове вивчення ролі тиреоїдної системи в саногенезі нетиреоїдної патології розпочалося у 1970-х роках XX століття. У цей період було виявлено широкий спектр змін функціонування тиреоїдної системи не лише за фізіологічних умов (вікові особливості, вагітність, лактація, стрес, голодування, вплив чинників довкілля), але й при різноманітних патологічних станах, включаючи нетиреоїдні захворювання. Саме тоді в науковий обіг увійшов термін «низький трийодтироніновий статус» ($НТ_3С$) (англ. – *low T_3 state* (LT_3), що заклав основу для сучасного розуміння адаптивних реакцій тиреоїдної системи в умовах фізіологічного та патофізіологічного стресів [8; 9].

Було виокремлено два основні варіанти $НТ_3С$:

1) $НТ_3С$ з нормальним кліренсом T_3 (англ. LT_3) – характерний для голодування, захворювань печінки або нирок [10, 11];

2) $СНТ_3$ (синдром низького T_3 з підвищеним кліренсом), також відомий в англомовній літературі як Nonthyroidal Illness Syndrome (NTIS) або Euthyroid Sick Syndrome (ESS), – асоційований із тяжкою нетиреоїдною патологією та критичними станами при травмах, інфекціях, гострих ішеміях, онкологічних хворобах [12–16].

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Сучасні дослідження демонструють, що імунні клітини – макрофаги, нейтрофіли, дендритні клітини – не лише є мішенями дії ТГ, а й активно залучені до регуляції їхнього локального метаболізму та йодної потреби. Завдяки експресії транспортерів ТГ, специфічних рецепторів і дейодиназ, ці клітини здатні здійснювати внутрішньоклітинну активацію або інактивацію ТГ, регулювати транспорт йоду, забезпечуючи тим самим тонке регулювання локальної імунної відповіді [17; 18].

Водночас досі бракує єдиної концептуальної моделі, яка б переконливо пояснювала саногенетичну роль $СНТ_3$, що підкреслюється у публікації Lee S. & Farwell A.P. (2016) [19]. Попри наявні знання та сучасну концепцію щодо адаптивної ролі $СНТ_3$ у зниженні енерговитрат в гострій фазі запалення, ця теорія не дає вичерпного пояснення ряду клінічних спостережень про зв'язок дефіциту йоду та циркулюючих $Т_3$ і тироксину ($Т_4$) з несприятливим перебігом гострих патологічних станів [20; 21]. Незважаючи на значний масив наукових публікацій, що демонструють позитивний ефект застосування $Т_3$ у пацієнтів із $СНТ_3$, зокрема при септичному шоку, тяжкому перебігу COVID-19, посттравматичному остеомієліті, доцільність корекції тиреоїдного статусу на сьогодні залишається предметом наукової дискусії. У цьому контексті маємо зауважити, що в доступній літературі відсутні повідомлення про негативний вплив $Т_4$ у пацієнтів із критичними станами [22].

Такий стан вивчення $СНТ_3$, зумовлює відсутність уніфікованих клінічних рекомендацій щодо замісної тиреоїдної терапії та застосування препаратів йоду у гострому періоді реабілітації хворих [23–24]. Разом із цим, наявні дані свідчать про можливу дизадаптаційну фазу перебігу $СНТ_3$, що створює концептуальні підстави для впровадження диференційованого підходу до йодного забезпечення та критичної оцінки доцільності обґрунтованої тиреоїдної терапії як для профілактики, так і компенсації аллостатичного навантаження у випадках тяжкого перебігу нетиреоїдних захворювань.

Беручи до уваги наведені дані, особливої актуальності набуває необхідність подальших клінічних досліджень, спрямованих на поглиблене вивчення $СНТ_3$ у механізмах системної адаптації та дезадаптації організму при нетиреоїдних захворюваннях. Зокрема, необхідно зосередити увагу на оцінці та доцільності замісної терапії ТГ – як у вигляді монотерапії, чи в комбінації з препаратами йоду на етапах перебігу захворювань. Важливим чинником у цьому контексті виступає також харчовий статус пацієнтів, що може модулювати відповідь на терапію. Такий підхід доцільно інтегрувати у структуру комплексної реабілітації, особливо у гострий період перебігу захворювання.

У цьому огляді узагальнено сучасні уявлення про $СНТ_3$ як саногенетичних змін функціонального стану тиреоїдної системи при нетиреоїдних захворюваннях з приверненням уваги до ролі йоду в організмі та $НТ_3С$ при голодуванні. Проаналізовано клінічний досвід застосування замісної терапії при нетиреоїдних захворюваннях, що супроводжуються $СНТ_3$. Представлений огляд спрямований на поглиблення розуміння механізмів тиреоїдної регуляції при $СНТ_3$. Наведено оцінку потенціалу застосування замісної терапії ТГ – як у комбінації з йодом, так і у форматі монотерапії. Позначено перспективні напрями подальших мультидисциплінарних лабораторних і клінічних досліджень $СНТ_3$ у сфері фізичної реабілітаційної медицини.

Метою дослідження було обґрунтування саногенетичного значення низького трийодтиронінового статусу при голодуванні та синдромі низького трийодтироніну за нетиреоїдних захворювань, і оцінити перспективи застосування препаратів йоду й замісної терапії трийодтироніном у складі комплексної реабілітаційної медицини.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Матеріали та методи

Використано метод системного аналізу та бібліосемантичний підхід. Проаналізовано публікації 2015–2025 рр., що індексуються у PubMed, Scopus, ScienceDirect, EMBASE, Medline, Cochrane Library, Google Scholar. Відбір здійснювався за ключовими словами: тиреоїдна система, низький трийодтиронін, йод, нетиреоїдні захворювання, імунітет, реабілітаційна медицина. До аналізу включено огляди, клінічні та експериментальні дослідження українською й англійською мовами. Аналізували літературні огляди, клінічні та експериментальні дослідження, опубліковані українською та англійською мовами, включно з роботами до серпня 2025 р.

Результати

1. Біологічна роль йоду та тиреоїдної системи в контексті нетиреоїдної патології із синдромом низького трийодтироніну

1.1. Роль йоду

Йод традиційно розглядають як мікроелемент, що бере участь у синтезі тиреоїдних гормонів, а також як ефективний антисептичний засіб. Повідон-йод (PVP-I) є одним із найбільш широко застосовуваних антисептиків у клінічній практиці, зокрема при лікуванні опіків, травм і для профілактики інфекційних ускладнень. Так, у пацієнтів з термічними ураженнями топічне використання PVP-I асоціюється зі зниженням ризику вторинного інфікування та прискоренням процесів репарації тканин [25]. Багатоцентрове дослідження 2024 р. продемонструвало, що використання PVP-I в антисептичному розчині зменшувало частоту післяопераційних інфекцій у пацієнтів з переломами кінцівок на 25 % порівняно з розчином хлоргексидину [26]. Крім того, при хірургічному лікуванні перитоніту інтраопераційне промивання черевної порожнини розчином повідон-йоду дозволяло зменшити частоту формування внутрішньочеревних абсцесів порівняно з традиційним фізіологічним розчином [27]. Також натрію йодид та калію йодид використовують у ветеринарії для лікування грибкових, актиноміцетних і бактеріальних інфекцій [28].

Але дедалі більше досліджень свідчать про його ширший біологічний вплив, зокрема на імунну систему. Йод демонструє імуномодулювальні, антиоксидантні та протизапальні властивості як через тиреоїдні гормони, так і незалежно від них [29; 30]. Імунні органи, зокрема тимус, а також окремі популяції імунних клітин – нейтрофіли, лімфоцити, макрофаги – здатні акумулювати йод, що свідчить про його безпосередню участь у регуляції імунної відповіді [31; 32]. Встановлено, що йод у формі молекулярного (I_2) або у вигляді йодиду (I^-) здатен стимулювати хемотаксис гранулоцитів, підвищувати їх фагоцитарну активність і сприяти секреції протизапальних цитокінів, таких як IL-6 та IL-10 [29; 33]. Історичне дослідження Stone O.J. (1988) [34] підтвердило, що йодиди підвищують міграцію гранулоцитів до вогнищ запалення та активують знищення патогенних мікроорганізмів. Окрім того, новітні дані вказують на залучення йоду до модулювання імунної відповіді шляхом індукції ферроптозу у В-лімфоцитах, а також через вплив на кишкову мікробіоту [33].

Цікаво, що навіть при збереженні еутиреоїдного стану, дефіцит йоду може спричиняти порушення імунної відповіді. У дітей шкільного віку з таким дефіцитом спостерігалося зниження імунної реактивності, що нормалізувалася після введення перорального йоду [32]. Повідомлено про кращий захист корів від інфекцій через збагачення їх дієти йодом, що сприяє зміні експресії багатьох генів, пов'язаних з імунною відповіддю і окисним стресом в поєднанні зі зменшенням соматичних клітин у молоці (що є маркером бактеріальної інфекції вим'я) [35].

Водночас у доступній науковій літературі нами виявлено лише поодинокі дослідження, присвячені вивченню впливу йоду на перебіг нетиреоїдних захворювань.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Зокрема, встановлено, що додавання йоду у формі розчину Люголя (поєднання I_2 та KI), сприяє зменшенню клінічних проявів при фіброзно-кістозній мастопатії та доброякісній гіперплазії передміхурової залози [2; 33].

Таким чином, результати досліджень засвідчують вагому роль йоду в процесах саногенезу за умов нетиреоїдної патології, при цьому його значення не обмежується лише участю в біосинтезі тиреоїдних гормонів. Імовірно, що ця проблема набуває особливого значення в умовах гострих запальних станів, зокрема при $СНТ_3$, коли дефіцит йоду за відсутності належної корекції може призводити до виснаження саногенетичних механізмів як з боку тиреоїдної системи, так і з боку імунної відповіді. Але наразі бракує достовірних даних щодо особливостей йодного обміну, рівня йодного забезпечення та доцільності застосування препаратів йоду в рамках реабілітаційної медицини у гострих періодах нетиреоїдних захворювань із $СНТ_3$.

1.2. Роль тиреоїдної системи

1.2.1. Утворення та метаболізм тиреоїдних гормонів

Певний час поширювалась думка, що єдиним джерелом ТГ є щитоподібна залоза і її функцію часто ототожнюють з активністю тиреоїдної системи в цілому. Але пізніше встановлено, що після тотальної тиреоїдектомії в організмі залишається деяка кількість ТГ нетиреоїдного походження [36–38]. Наступні дослідження показали, що синтез ТГ ймовірний в ендометрії, плаценті, молочній залозі, тимусі, лейкоцитах, яєчках, печінці та нирках [39–42]. Іншими дослідженнями виявлено наявність низьких внутрішньоклітинних рівнів T_4 в кардіоміоцитах, що містили радіоактивний йодид натрію-125, та вміст «тироксиноподібних» сполук у лейкоцитах, що отримували радіоактивний йод-131 [43–45]. Отже, одержані результати свідчать про значний потенціал цих тканин не тільки до накопичення та транспорту йодиду, але й до тиреоїдного синтезу.

Крім того, здатність синтезувати тиреотропний гормон (ТТГ) властива таким негіпофізарним типам клітин, як Т-лімфоцити, В-лімфоцити, селезінкові дендритні клітини, кровотворні клітини кісткового мозку, епітеліальні клітини кишечника та лімфоцити [46–48].

В нормі щитоподібна залоза виділяє приблизно 85–100 мкг T_4 і лише 5–6 мкг T_3 на добу, тоді як решта T_3 (≈25 мкг) утворюється в периферичних тканинах шляхом дейодування T_4, а 40 мкг – на реверсивний T_3 (rT_3) [49]. Отже, в нормі близько 80 % сироваткового T_3 є похідним від T_4, внаслідок його периферичної конверсії [50].

Конверсія T_4 у T_3 здійснюється за участю тканино-специфічних ферментів дейодиназ (*рис.*).

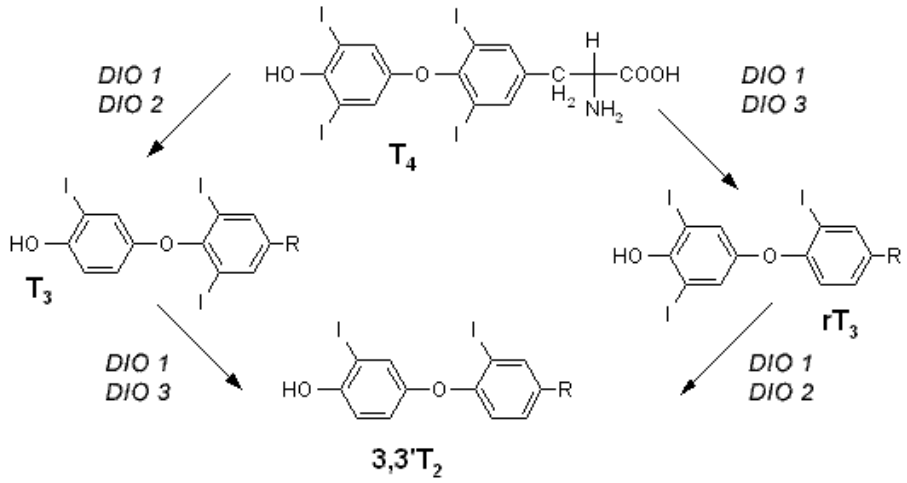

Рис. Шляхи дейодування тироксину через дейодинази типів 1, 2 і 3, з утворенням активних і неактивних метаболітів (T_3, rT_3, 3,3' T_2) [51].

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

За участю дейодинази типу 1 (D1) 5′-монодейодування T_4 відбувається переважно в печінці (під впливом збільшуваної кількості глюкози в гепатоцитах, що поступає із ворітної вени після їжі), та в нирках (з підвищенням осмолярності сечі) з утворенням близько 20 % сироваткового T_3 [52].

Дейодиназа типу 2 (D2) відіграє ключову роль у процесі конверсії T_4, що відбувається у метаболічно активних тканинах, зокрема в гіпофізі, головному мозку, бурій жировій тканині, скелетних м'язах та міокарді. D2 характеризується високою спорідненістю до T_4 – приблизно у три рази вищою, ніж у D1, – що зумовлює її провідну роль у периферичній продукції T_3, частка якого може сягати до 75 % загального рівня циркулюючого гормону [53]. Локалізація D2 у перинуклеарних ділянках клітин забезпечує високу внутрішньоклітинну концентрацію T_3 саме поблизу рецепторів тиреоїдних гормонів (TR), розташованих у ядрі. Така організація дозволяє D2 здійснювати локальну регуляцію транскрипційної активності, впливаючи на експресію генів у відповідь на зміни тиреоїдного статусу. На відміну від D1, продукт якого менш ефективно залучається до ядерних рецепторів, T_3, що генерується D2, чинить значно потужніший транскрипційний ефект. Це свідчить про те, що генерація ядерного T_3 є характерною властивістю саме D2 і тісно пов'язана з його локалізацією та механізмом дії [53]. Функціональна активність D2 має чітку залежність від фізіологічних і стресових сигналів. Зокрема, експресія ферменту може змінюватися у відповідь на холод, гіпоксію, запалення та інші метаболічні стимули. Цьому сприяє короткий період біологічного напіввиведення, який у нормальних клітинах становить близько 20–30 хв., що забезпечує швидке пристосування до змін середовища [54]. Для порівняння, D1 має значно довший період напіврозпаду – понад 12 год., що підкреслює його участь переважно у системному, а не локальному контролі тиреоїдного статусу. Локальна активність D2 є критично важливою для адаптивної функції організму, зокрема регуляції термогенезу (в бурій жировій тканині) та метаболічної регуляції за умов підвищеної енергетичної потреби або дефіциту ТГ. Як зазначають Maia A.L. et al. [53], порушення генерації або функціональної активності T_3, генерованого D2, може бути однією з ключових причин зниження рівня T_3 при $СНТ_3$.

За участю дейодинази типу 3 (D3) утворюється неактивний rT_3 – переважно в ЦНС та в плаценті; тим самим активність D3 сприяє блокуванню дії T_3 та T_4 на рівні TR і з іншого боку – прискорює метаболізм T_3 та T_4 [55].

Альтернативні шляхи дейодування T_4:

1) глюкуронідація, сульфатування [51], шляхом декарбоксилювання з утворенням тиронамінів, типу T_1AM (у мозку, серці, печінці та в крові гризунів) за участю D1 та D2 [56];

2) через розрив етерних зв'язків як основного шляху дейодування T_4 у фагоцитуючих лейкоцитах з утворенням дийодтирозину та йодидів [57] (ці експериментальні дослідження представляють особливий інтерес у контексті саногенезу при нетиреоїдних хворобах з $СНТ_3$).

Отже, периферична конверсія T_4 відіграє важливу роль не лише в підтриманні загального тиреоїдного гомеостазу, а й у локальному регулюванні дії ТГ. Це забезпечується шляхом контролю внутрішньоклітинної концентрації гормонів, яка може змінюватися незалежно від рівня ТГ у крові – відповідно до потреб адаптації організму [58].

1.2.2. Біологічні ефекти тиреоїдних гормонів

ТГ демонструють плейотропну дію, охоплюючи контроль росту, розвитку, регенерації тканин (посилення ефектів анаболічних гормонів соматотропіну (СТГ) інсуліноподібного фактору росту 1 (ІФР-1), терморегуляції (через мітохондріальний біогенез за участі co-activator PGC-1α), а також впливають на репродуктивну вісь, метаболізм ліпідів, кісткову та імунну системи [59].

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Геномна дія через ядерні рецептори. Сучасні роботи підтвердили, що приблизно 90 % T_3 у клітині зв'язано саме з ядерним рецепторним комплексом, що робить цей гормон головним регулятором транскрипційної активності. Під його контролем через ядерні рецептори TRα та TRβ реалізуються ключові функції розвитку, росту тканин, регенерації й терморегуляції [60–62]. Це забезпечує активацію транскрипційних програм СТГ та ІФР-1, ферментів енергетичного та мітохондріального метаболізму, α-міозину, фібронектину, сурфактанту.

У зв'язку з тим, що rT_3 має низький афінний зв'язок із TR порівняно з T_3, його транскрипційна активність значно слабша. Водночас rT_3 може діяти як конкурентний інгібітор, пригнічуючи T_3-опосередковану активацію генів, особливо при підвищенні його концентрації [63].

У найбільшому дослідженні GWAS (2023, n≈247 000) було ідентифіковано 158 нових генетичних локусів, що підтверджують плейотропність регуляції ТТГ і відображають вплив ТГ на метаболізм, розвиток та ризик ендокринних захворювань [64].

Негеномна дія. Окрім геномної активації, T_3 і T_4 мають миттєву дію через мембранний рецептор інтегрин αvβ3, який активує MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase, мітоген-активована протеїнкіназа) та PI3K (Phosphoinositide-3-Kinase, фосфоінозитид-3-кіназа) шляхи, що ведуть до швидкого посилення транспорту глюкози, метаболізму, проліферації клітин та змін у судинній експресії – без залучення транскрипції [65; 66]. TRβ також здатен запускати PI3K-опосередковану негеномну сигналізацію, що підтверджено генетичними моделями розвитку мозку та метаболізму у мишей [67].

Калоригенна та метаболічна регуляція. T_3 активує PGC-1α – головний коактиватор біогенезу мітохондрій, що стимулює синтез мітохондріальних білків і окисне фосфорилювання. Це підвищує активність Na^+/K^+-АТФ-ази, споживання кисню та генерацію ROS, забезпечуючи адаптивну термогенну відповідь [68; 69].

Пермісивна взаємодія з анаболічними гормонами; остеосинтез. Пермісивна анаболічна дія T_3 реалізується через ядерні рецептори шляхом підвищення чутливості тканин до СТГ та ІФР-1, що сприяє їхнім анаболічним ефектам, зокрема – регенерації кардіоміоцитів [70]. У класичних дослідженнях Smith T.J. (2021) [71] показано, що T_3 підвищує експресію рецепторів ІФР-1 в остеоцитах і хондроцитах, полегшуючи ІФР-1-залежну диференціацію та мінералізацію тканин. Останнє положення підтверджено в огляді Xue L. (2022) [72], де показано, що T_3 стимулює диференціацію остеобластів через активацію ІФР-1-сигналінгу у кісткових клітинах. Ці механізми узгоджуються із наступними даними про те, що T_3 індукує термінальне дозрівання хондроцитів у моделях ростової пластинки [73]. Нарешті, гіпотеза Wang Y. et al (2023) [74] щодо інтегративної дії T_3 та ІФР-1 у процесі хондрогенезу знаходить підтвердження свідченням про те, що T_3 активує сигнальний шлях Wnt/β-катеніну в зоні росту кісток, тоді як ІФР-1 сприяє стабілізації β-катеніну, що в сукупності підсилює хондрогенез та ріст кісткової тканини.

T_3 також підсилює сигнальні шляхи інсуліну, поліпшує чутливість до інсуліну, стимулює синтез інсуліну зокрема через регуляцію гена GLUT4, підвищує транспорт глюкози у м'язах і адипоцитах [75].

Вплив на імунну систему. Сучасні дослідження підтверджують, що ТГ мають прямий вплив на численні компоненти імунної системи, зокрема:

• *макрофаги та дендритні клітини*: T_3 підсилює презентаційну активність цих клітин, підвищує секрецію цитокінів (IL-12, IL-6, IL-1β), знижує ТФР- $β_1$, стимулює CCR7-залежну міграцію до лімфатичних вузлів, що зумовлює активацію як Th1-, так і Th17-популяцій та пригнічення Treg [76].

• *лімфоцити:* T_3 модулює проліферацію, диференціацію *Т-лімфоцитів* та секрецію цитокінів, впливаючи як на Th1-, так і на Th2-відповідь. Також сприяє активації

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Treg-клітин у певних умовах. T_3 і T_4 асоціюються з порушенням диференціації *В-клітин*, посиленням Th17-опосередкованого імунітету та змінами в представленні антитіл (Tfh-клітини, В-клітини подвійно негативного фенотипу) [77].

• *NK-клітини* (природні кілери): при гіпертиреозі підвищується кількість CD56^bright NK-клітин, однак знижується їхня цитотоксична активність і здатність до дегрануляції (низький рівень CD107a), що призводить до компенсаторного порушення їхніх функцій [78].

• *Т-клітини пам'яті та Treg*: дефіцит TRα-сигналінгу призводить до збільшення Treg-популяції із зміненим фенотипом (NF-κB активація), тоді як нормальна TRα-відповідь пригнічує NF-κB і підтримує функцію Treg. Залежно від стану клітинного метаболізму ТГ та активності дейодиназ, макрофаги та нейтрофіли посилюють поглинання патогенів, генерацію активних форм кисню (ROS) та продукцію цитокінів (IL-6, TNF-α) [79].

Молекулярні механізми впливу ТГ на імунітет реалізуються як через геномні шляхи через TR, так і мембранні – non-genomic сигнальні шляхи (PKC, NF-κB, integrin αvβ3, mTOR). Показано вплив ТГ на різні сигнальні шляхи, задіяні при запаленні, пов'язаному з різними інфекційними та/або патологічними процесами, з акцентом на тих, що опосередковуються каскадами NF-kB, p38MAPK та/або JAK/STAT [80].

Таким чином, тиреоїдна система здійснює багатовекторну інтегративну регуляцію, координуючи ендокринні, метаболічні та імунні процеси, що забезпечує адаптацію організму до динамічних змін фізіологічного та патологічного стану. Системний аналіз її функціонування у взаємозв'язку з біологічною роллю йоду є необхідною передумовою для коректного тлумачення ще недостатньо вивченого феномена $СНТ_3$ при нетиреоїдних захворюваннях.

2. Низький трийодтироніновий статус з нормальним кліренсом при голодуванні

Сучасні дослідження механізмів $НТ_3С$ при голодуванні суттєво уточнюють і розширюють уявлення про роль портального транспорту глюкози, активність дейодиназ, гормональні регуляторні впливи та модифікації рецепторного апарату, розкриваючи складні адаптаційні процеси формування тиреоїдного стану в організмі.

Ще у класичних роботах Westgren U. (1977) [81] було продемонстровано регуляторну роль вуглеводного харчування у периферичній конверсії ТГ при голодуванні. Встановлено, що пероральне введення глюкози у стані голодування призводить до підвищення рівня T_3 у плазмі крові, тоді як парентеральне введення не має такого ефекту. Цей факт підтверджує вирішальне значення портального шляху надходження глюкози для активації печінкової 5′-дейодиназної активності та локальної продукції T_3.

Роботи Boelen A. et al. (2023) [82] показали, що дефіцит циркулюючого T_3 під час голодування зумовлений пригніченням активності D1 у печінці, тоді як у мозку 5′-монодейодиназна активність за рахунок D2 залишається стабільною або навіть підвищується. В огляді Sui X. et al. (2024) [83] підтверджено, що у період тривалого голодування відбувається тканино-специфічна регуляція: D2 у мозку, скелетних м'язах та бурій жировій тканині забезпечує локальне утворення T_3, тоді як D1 у печінці пригнічується, сприяючи зниженню рівня сироваткового T_3 і підвищенню rT_3.

Результати досліджень гормональної регуляції 5′-дейодиназної активності демонструють, що інсулін стимулює активність D1 [84], тоді як глюкагон, кортикостероїди та вільні жирні кислоти, що вивільняються під час ліполізу, її пригнічують [85–87].

Лабораторними дослідженнями було доведено, що голодування не змінює афінності T_3 та rT_3 до TR, проте зменшує максимальну зв'язувальну здатність TR у печінці,

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

що корелює зі зниженням концентрації T_3 у плазмі [88; 89]. Водночас у бурій жировій тканині та мононуклеарних клітинах крові подібних змін не виявлено [90].

Автори ряду досліджень розглядають $НТ_3С$ в умовах голодування як адаптивну відповідь організму, спрямовану на переведення метаболізму в енергозберігальний режим унаслідок обмеженого або повністю припиненого надходження поживних речовин [84–87]. Проте в доступній науковій літературі нами не виявлено чітких і повноцінно обґрунтованих пояснень механізму цього процесу з позицій метаболічної трансформації. На нашу думку, зниження концентрації T_3 у поєднанні зі зменшенням співвідношення T_3/rT_3 в умовах голодування насамперед логічно інтерпретується як адаптивний механізм метаболічного зсуву в бік негативного азотистого балансу для ендогенної мобілізації енергетичних субстратів. Цей висновок ґрунтується на тому, що саме T_3, а не T_4, забезпечує геномну регуляцію анаболічних процесів. Водночас можна погодитись із припущенням, що в умовах голодування зменшення енергозатрат відбувається через адаптивне пригнічення окисного фосфорилювання, зумовлене зниженням впливу T_3 на експресію та активність залежних від нього ферментів мітохондріального дихального ланцюга.

Імовірно, що в умовах голодування припинення надходження йоду в організм на тлі потенційно підвищеної його потреби під час активації аутофагічних процесів може призводити до виснаження адаптаційного механізму з подальшими негативними наслідками. Водночас, сучасні дослідження дозволяють припустити, що при нетиреоїдних захворюваннях у пацієнтів із $СНТ_3$ відсутність адекватного ентерального живлення з урахуванням потреби в йоді має бути також важливим чинником, що призводить до виснаження саногенезу. Проте наявні літературні джерела наразі не містять достатньої кількості даних для всебічного аналізу зазначених аспектів.

Висновки

1. Синдром низького трийодтироніну при нетиреоїдній патології може мати як саногенетичне, так і вторинне патогенетичне значення при виснаженні адаптаційних механізмів.

2. Йод є не лише критично важливим для підтримання функціональної активності тиреоїдної системи, а й відіграє ключову роль у формуванні імунної відповіді в гострий період запальних нетиреоїдних захворювань. У цьому контексті йододефіцит має бути одним із важливих чинників виснаження механізмів саногенезу при тяжкому або затяжному перебігу цієї патології.

3. Розв'язання практичного питання щодо застосування препаратів йоду та трийодтироніну в межах реабілітаційної медицини з метою профілактики та корекції синдрому низького трийодтироніну у пацієнтів із нетиреоїдними захворюваннями потребує проведення широкомасштабних клініко-наукових досліджень, спрямованих на вивчення йодного та тиреоїдного балансу в організмі. Особливої уваги потребує вивчення йодного дефіциту у цієї категорії пацієнтів з урахуванням таких чинників, як проживання в ендемічних регіонах щодо йододефіциту, належність до цільових груп профілактики ендемічного зобу, вік, а також наявність супутньої патології щитоподібної залози – зокрема з оцінкою йодного резерву тиреоїдної паренхіми при аутоімунному тиреоїдиті.

4. Ентеральне надходження вуглеводів може бути одним із ключових чинників протидії виснаження адаптаційного механізму синдрому низького трийодтироніну при нетиреоїдних захворюваннях, що підкреслює важливість раціонального підбору харчового раціону в межах реабілітаційних програм.

5. Сучасні стратегії лікування пацієнтів із синдромом низького трийодтироніну мають бути спрямовані на саногенетично обґрунтовану терапію, що передбачає інтеграцію фармакологічних, нутритивних та фізичних компонентів реабілітації.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Декларації

Конфлікт інтересів відсутній.

Усі автори дали згоду на публікацію статті на умовах ліцензії Creative Commons BA NC SA 4.0 International License та публічного договору з редакцією, на обробку та публікацію їхніх персональних даних.

Автори рукопису заявляють, що під час проведення досліджень, підготовки та редагування цього рукопису вони не використовували жодні інструменти чи сервіси генеративного штучного інтелекту (ШІ) для виконання завдань, перелічених у Таксономії делегування генеративного ШІ (Generative AI Delegation Taxonomy, GAIDeT, 2025). Усі етапи роботи (від розробки дослідницької концепції до фінального редагування) виконувалися авторами особисто.

Внесок авторів

Внесок / Автори	A	B	C	D	E	F
Білецька О.М.	+	+	+	+	+	+
Латогуз С.І.				+	+	+
Гарячий Є.В.				+	+	+

Примітка: A – концепція;
B – дизайн;
C – збір даних;
D – статистична обробка та інтерпретація даних;
E – написання або критичне редагування статті;
F – схвалення фінальної версії до публікації та згода нести відповідальність за всі аспекти роботи.

Фінансування дослідження та подяки

Дослідження було проведено як приватна ініціатива авторів, не отримувало фінансування від грантових програм, а тема дослідження не була офіційно зареєстрована в державному реєстрі наукових тем.

Література

1. Sorrenti V, Di Giacomo C, Campagna G, Busa G, Acquaviva R, Vanella L. Iodine: Its antioxidant, antiproliferative and immunomodulatory properties. Nutrients. 2021;13(12):4469. DOI: 10.3390/nu13124469. PMID: 34960019.

2. Tranchitella T. Curious About Iodine Part 3: Antioxidant, Immune Support & Anti-Cancer Properties. ZRT Laboratory Blog, 13 Feb 2023. [Internet]. Available at: https://www.zrtlab.com/blog/archive/curious-about-iodine-part-3-antioxidant-immune-support-anti-cancer [accessed 17 Sep 2025].

3. Beadles CF. The treatment of myxedema and cretinism, being a review of the treatment of these diseases with the thyroid gland, with a table of 100 published cases. J Ment Sci. 1893;39(166):343-55. DOI: 10.1192/bjp.39.166.343.

4. Лозинська ІН. Функціональна активність щитовидної залози при раку шийки матки. Клінічна радіологія та радіологія. 1984;(15):103-5.

5. Sillastu H. Thyroid hormones in the pathogenesis of tuberculosis. Abstr Dis Dr Med Sc. Estonia, Tartu: Faculty of Medicine of the University of Tartu, 1974. 30 p.

6. Білецька ОМ. Патогенез синдрому низького трийодтироніну та раціональні способи корекції. Автореферат дис. доктора медичних наук, спец. 14.00.03; 14.00.14 – Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ; 1994. 31 с.

7. Литовченко ТА, Олейнікова СП, Білецька ОМ, Комарова І.В. Порівняння статусу щитовидної залози при первинному гіпотиреозі та синдромі низького рівня трийодтироніну у хворих на хронічний лептоменінгіт. Тези доповіді наукової конференції «Структурно-функціональні взаємозв'язки при церебральному арахноїдиті» (Україна, м. Харків, 1991). С. 33.

8. Naito K, Miura K, Yoshida K, Yoshinaga K. Changes in thyroid hormone metabolism in fasting: reduced T_3 production as an adaptive response. Endocrinol Jpn. 1981;28(6):793-801. DOI: 10.1507/endocrj1954.28.793. PMID: 7346264.

9. Madsen M. The low T3 state: an experimental study [dissertation]. Linköping (Sweden): Linköping University; 1986. 114 p.

10. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. Endocr Rev. 2011;32(5):670-93. DOI: 10.1210/er.2011-0007. PMID: 21791567.

11. Lechan RM, Fekete C. Feedback regulation of thyrotropin releasing hormone: mechanisms for the non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol Invest. 2004;27(suppl):105-19. DOI: 10.1007/BF03345547. PMID: 16682838.

12. Білецька ОМ, Ворожко АГ, Артамонов АА. Синдром низького рівня трийодтироніну при раку шлунка та товстої кишки. Матеріали Всесоюзної конференції «Метаболічні порушення та їх корекція в онкології». 1991. С. 10-11.

13. Cauteruccio M, Vitiello R, Perisano C, Covino M, Sircana G, Piccirillo N, et al. Euthyroid sick syndrome in hip fractures: evaluation of postoperative anemia and vitamin D/PTH axis. Injury. 2020;51. Suppl_3:S9-16. DOI: 10.1016/j.injury.2020.07.006. PMID: 32669206.

14. Świstek M, Broncel M, Gorzelak Pabiś P, Morawski P, Fabiś M, Woźniak E. Euthyroid sick syndrome as a prognostic indicator of COVID 19 pulmonary involvement. Endocr Pract. 2022;28(5):494-501. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.02.006. PMID: 35202790.

15. Fu L, Long W, Liu T, Chen Y, Wu S, Li D, et al. Decreased circulating levels of free triiodothyronine in sepsis children and correlation analysis. BMC Pediatr. 2022;22(1):687. DOI: 10.1186/s12887-022-03756-7. PMID: 36447149.

16. Vitiello R, Ziveri G, Riefoli F, Perna A, Maccauro G, Ziranu A. Euthyroid sick syndrome in hip fractures: Valuation of vitamin D and parathyroid hormone axis. Injury. 2020;51(Suppl 3):S13-6. DOI: 10.1016/j.injury.2020.01.013. PMID: 31983423.

17. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. J Clin Invest. 2011;121(5):1834-45. DOI: 10.1172/JCI44678. PMID: 21540553.

18. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. Thyroid hormone metabolism in innate immune cells. J Endocrinol. 2017;232(2):R67-81. DOI: 10.1530/JOE-16-0462. PMID: 27852725.

19. Lee S, Farwell AP. Euthyroid sick syndrome. Compr Physiol. 2016;6(2):1071-80. DOI: 10.1002/cphy.c150017. PMID: 27065175.

20. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system. Eur J Endocrinol. 2021;186(5):R65-78. DOI: 10.1530/EJE-21-1171. PMID: 35175936.

21. Mehdi SF, Qureshi MH, Pervaiz S, Kumari K, Saji E, Shah M, et al. Endocrine and metabolic alterations in response to systemic inflammation and sepsis: influence on hypothalamic pituitary thyroid axis and prognosis. Mol Med. 2025;31(1):16. DOI: 10.1186/s10020-025-01074-z. PMID: 39838305.

22. Savvidis C, Ragia D, Kallistrou E, Kouroglou E, Tsiama V, Proikaki S, et al. Critical illness – implications of non-thyroidal illness syndrome and thyroxine therapy. World J Crit Care Med. 2025;14(3):102577. DOI: 10.5492/wjccm.v14.i3.102577. PMID: 40880567.

23. Farwell AP. Non thyroidal illness syndrome: pathophysiology, diagnosis and therapeutic implications. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(5):478-84. DOI: 10.1097/01.med.0000433069. 09294.e8. PMID: 23974778.

24. Wang YF, Heng JF, Yan J, Dong L. Relationship between disease severity and thyroid function in Chinese patients with euthyroid sick syndrome. Medicine (Baltimore). 2018;97(31): e11756. DOI: 10.1097/MD.0000000000011756. PMID: 30075595.

25. Challacombe SJ, Kirk-Bayley J, Sunkaraneni VS, Combes J. Povidone iodine. Br Dent J. 2020;228(9):656-7. DOI: 10.1038/s41415-020-1589-4. PMID: 32385428.

26. Large multicenter clinical trial finds that antiseptic containing iodine reduces surgical site infections in patients with extremity fractures. University of Maryland School of Medicine, 31 Jan 2024 [Internet]. Available at: https://is.gd/G35PTQ [accessed 26 Aug 2025].

27. Moss GS, Bones RC, Ryan JA. Prevention of intraabdominal abscesses by peritoneal irrigation: comparison of povidone-iodine, sodium hypochlorite, and saline. Arch Surg. 1985;120(2):170-3. DOI: 10.1001/archsurg.1985.01390260050012. PMID: 2860153.

28. Schöne F, Rajendram R. Iodine in farm animals. Chapter 16. In: Preedy VR, Burrow GN, Watson RR, eds. Comprehensive Handbook of Iodine: Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects. 1st ed. London: Academic Press; 2017. P. 151-70. Available at: https://www.researchgate.net/publication/275098847

29. Aceves C, Mendieta I, Anguiano B, Delgado González E. Molecular iodine has extrathyroidal effects as an antioxidant, differentiator, and immunomodulator. Int J Mol Sci. 2021;22(3):1228. DOI: 10.3390/ijms22031228. PMID: 33513754.

30. Zhang L, Liu J, Wang Y, Li M. The correlation between iodine and metabolism: a review. Front Nutr. 2024;11:1346452. DOI: 10.3389/fnut.2024.1346452. PMID: 38567251.

31. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. Thyroid. 2013;23(8):938-46. DOI: 10.1089/thy.2012.0579. PMID: 23607319.

32. Bilal MY, Dambaeva S, Kwak Kim J, Gilman Sachs A, Beaman KD. A role for iodide and thyroglobulin in modulating the function of human immune cells. Front Immunol. 2017;8:1573. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01573. PMID: 29187856.

33. Alexandrov VA, Tochilnikov GV, Zhilinskaya NT, et al. Therapeutic effect of iodised serum milk protein, lycopene and their combination on benign prostatic hyperplasia induced in rats. Andrologia. 2021;53(9):e14173. DOI: 10.1111/and.14173. PMID: 34185339.

34. Stone OJ. The role of the primitive sea in the natural selection of iodides as a regulating factor in inflammation. Med Hypotheses. 1988;25(3):125-9. DOI: 10.1016/0306-9877(88)90048-5. PMID: 3367805.

35. Iannaccone M, Ianni A, Elgendy R, Martino C, Giantin M, Cerretani L, et al. Iodine Supplemented Diet Positively Affect Immune Response and Dairy Product Quality in Fresian Cow. Animals (Basel). 2019;9(11):866. DOI: 10.3390/ani9110866. PMID: 31731565.

36. Пашкова АА, Любецька ВГ. Рівень йодовмісних тиреоїдних гормонів в крові білих щурів в залежності від віку та стану щитоподібної залози. Вісник Харківського державного університету. 1980;(195):10-2.

37. Obregón MJ, Mallol J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. L-thyroxine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine in rat tissues after thyroidectomy. Endocrinology. 1981;109(3):908-13. DOI: 10.1210/endo-109-3-908. PMID: 7262025.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

38. Nagao H, Imazu T, Hayashi H, Takahashi K, Minato K. Effects of thyroidectomy on thyroxine metabolism and turnover rate in rats. J Endocrinol. 2011;210(1):117-23. DOI: 10.1530/JOE-10-0484. PMID: 21478227.

39. Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder AE. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(5):1746-51. DOI: 10.1210/jcem.83.5.4839. PMID: 9589686.

40. Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, Amenta PS, Walton K, Montgomery K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(4):1880-8. DOI: 10.1210/jc.2002-021544. PMID: 12679487.

41. Di Cosmo C, Fanelli G, Tonacchera M, Ferrarini E, Dimida A, Agretti P, et al. The sodium-iodide symporter expression in placental tissue at different gestational age: an immunohistochemical study. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(4):544-8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02577.x. PMID: 16984250.

42. Catalano RD, Critchley HO, Heikinheimo O, Baird DT, Hapangama D, Sherwin JR, et al. Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium. Mol Hum Reprod. 2007;13(9):641-54. DOI: 10.1093/molehr/gam021. PMID: 17584828.

43. Meischl C, Buermans HP, Hazes T, Zuidwijk MJ, Musters RJ, Boer C, et al. H9c2 cardiomyoblasts produce thyroid hormone. Am J Physiol Cell Physiol. 2008;294(5):C1227-33. DOI: 10.1152/ajpcell.00328.2007. PMID: 18322142.

44. Ulberg S, Evaldsson B. Distribution of radioactive iodine studied by whole-body autoradiography. Acta Radiol Ther Phys Biol. 1964;2:24-32. DOI: 10.3109/02841866409134127. PMID: 14153759.

45. Stolc V. Inhibitory effect of pituitary factor on phagocytosis and iodine metabolism in human leukocytes. Endocrinology. 1972;91(4):835-9. DOI: 10.1210/endo-91-4-835. PMID:5051339.

46. Klein JR. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. Exp Biol Med (Maywood). 2006;231(3):229-36. DOI: 10.1177/153537020623100301. PMID: 16514168.

47. Klein JR. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. Exp Biol Med (Maywood). 2006;231(3):229-36. DOI: 10.1177/153537020623100301. PMID: 16514168.

48. Harvey S, Arámburo C, Sanders EJ. Extrapituitary production of anterior pituitary hormones: an overview. Endocrine. 2012;41(1):19-30. DOI: 10.1007/s12020-011-9557-z. PMID: 22169962.

49. Bianco AC, da Conceição RR. The Deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. Methods Mol Biol. 2018;1801:67-83. DOI: 10.1007/978-1-4939-7902-8_8. PMID: 29892818.

50. Köhrle J, Brabant G, Hesch RD. Metabolism of the thyroid hormones. Horm Res. 1987;26(1-4):58-78. DOI: 10.1159/000180686. PMID: 3297964.

51. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of thyroid hormone. Chapter 15. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/

52. Bruinstroop E, van der Spek AH, Boelen A. Role of hepatic deiodinases in thyroid hormone homeostasis and liver metabolism, inflammation, and fibrosis. Eur Thyroid J. 2023;12(3):e220211. DOI: 10.1530/ETJ-22-0211. PMID: 36892852.

53. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. J Clin Invest. 2005;115(9):2524-33. DOI: 10.1172/JCI25083. PMID: 16127464.

54. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014;306(3):E430-41. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013. PMID: 24692351.

55. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is the major physiologic inactivator of thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2002;88(3):1384-9. DOI: 10.1210/jc.2002-021291. PMID: 12629133.

56. Scanlan TS, Suchland KL, Hart ME, Chiellini G, Huang Y, Kruzich PJ, Frascarelli S, Crossley DA II, Bunzow JR, Ronca-Testoni S, Lin ET, Hatton D, Zucchi R, Grandy DK. 3 Iodothyronine is an endogenous and rapid acting derivative of thyroid hormone. Nat Med. 2004;10(6):638-42. DOI: 10.1038/nm1051. PMID: 15146179.

57. Burger AG, Engler D, Buergi U, Weissel M, Steiger G, Ingbar SH, Rosin RE, Babior BM. Ether link cleavage is the major pathway of iodothyronine metabolism in the phagocytosing human leukocyte and also occurs in vivo in the rat. J Clin Invest. 1983;71(4):935-49. DOI: 10.1172/JCI110848. PMID: 6833495.

58. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2006;116(10):2571-9. DOI: 10.1172/JCI29812.

59. Sterenborg RBTM, Steinbrenner I, Li Y, Bujnis MN, Naito T, Marouli E, et al. Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. Nat Commun. 2024;15(1):888. DOI: 10.1038/s41467-024-44701-9. PMID: 38291025.

60. Zekri Y, Guyot R, Flamant F. An atlas of thyroid hormone receptors' target genes in mouse. Int J Mol Sci. 2023;23(19):11444. DOI: 10.3390/ijms231911444. PMID: 36232747.

61. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters--functions and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(7):406-17. DOI: 10.1038/nrendo.2015.66. Erratum in: Nat Rev Endocrinol. 2015;11(9):506. DOI: 10.1038/nrendo.2015.113. Erratum in: Nat Rev Endocrinol. 2015;11(12):690. DOI: 10.1038/nrendo.2015.186. PMID: 25942657.

62. Lu H, Li W, Shao G, Wang H. Expression of SP-C and Ki67 in lungs of preterm infants dying from respiratory distress syndrome. Eur J Histochem. 2012;56(3):e35. DOI: 10.4081/ejh.2012.e35. PMID: 23027351.

63. Halsall DJ, Oddy S. Clinical and laboratory aspects of 3,3′,5′-triiodothyronine (reverse T_3). Ann Clin Biochem. 2021;58(1):29-37. DOI: 10.1177/0004563220969150. PMID: 33040575.

64. Williams AT, Chen J, Coley K, Batini C, Izquierdo A, Packer R, et al. Genome wide association study of thyroid stimulating hormone highlights new genes, pathways and associations with thyroid disease. Nat Commun. 2023;14(1):6713. DOI: 10.1038/s41467-023-42284-5. PMID: 37872160.

65. Davis PJ, Mousa SA, Lin HY. Nongenomic actions of thyroid hormone: The integrin component. Physiol Rev. 2021;101(1):319-52. DOI: 10.1152/physrev.00038.2019. PMID: 32584192.

66. Davis PJ, Mousa SA, Lin HY. Nongenomic Actions of Thyroid Hormone: The Integrin Component. Physiol Rev. 2021 Jan 1;101(1):319-52. DOI: 10.1152/physrev.00038.2019. Erratum in: Physiol Rev. 2023;103(1):607. DOI: 10.1152/physrev.00038.2019_COR. PMID: 32584192.

67. Tang S, Li D, Ding H, Jiang M, Zhao Y, Yu D, et al. GLIS3 mediated by the Rap1/PI3K/AKT signal pathway facilitates real-ambient PM2.5 exposure disturbed thyroid hormone homeostasis regulation. Ecotoxicol Environ Saf. 2022;232:113248. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113248. PMID: 35093813.

68. Hatsukano T, Kurisu J, Fukumitsu K, Fujishima K, Kengaku M. Thyroid Hormone Induces PGC-1α during Dendritic Outgrowth in Mouse Cerebellar Purkinje Cells. Front Cell Neurosci. 2017;11:133. DOI: 10.3389/fncel.2017.00133. PMID: 28536504.

69. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2012;122(9):3035-43. DOI: 10.1172/JCI60047. PMID: 22945636.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

70. Ross I, Omengan DB, Huang GN, Payumo AY. Thyroid hormone-dependent regulation of metabolism and heart regeneration. J Endocrinol. 2022;252(3):R71-82. DOI: 10.1530/JOE-21-0335. PMID: 34935637.

71. Smith TJ. Insulin-Like Growth Factor Pathway and the Thyroid. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:653627. DOI: 10.3389/fendo.2021.653627. PMID: 34149612.

72. Zhu S, Pang Y, Xu J, Chen X, Zhang C, Wu B, Gao J. Endocrine Regulation on Bone by Thyroid. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:873820. DOI: 10.3389/fendo.2022.873820. PMID: 35464058.

73. Korthagen NM, Houtman E, Boone I, Coutinho de Almeida R, Sivasubramaniyan K, Mahdad R, et al. Thyroid hormone induces ossification and terminal maturation in a preserved OA cartilage biomimetic model. Arthritis Res Ther. 2024;26(1):91. DOI: 10.1186/s13075-024-03326-5. PMID: 38664820.

74. Mudri D, Bilić Ćurčić I, Meštrović L, Mihaljević I, Kizivat T. Hyperthyroidism and Wnt Signaling Pathway: Influence on Bone Remodeling. Metabolites. 2023;13(2):241. DOI: 10.3390/metabo13020241. PMID: 36837860.

75. Sabatino L, Vassalle C. Thyroid Hormones and Metabolism Regulation: Which Role on Brown Adipose Tissue and Browning Process? Biomolecules. 2025;15(3):361. DOI: 10.3390/biom15030361. PMID: 40149897.

76. Montesinos MDM, Pellizas CG. Thyroid Hormone Action on Innate Immunity. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:350. DOI: 10.3389/fendo.2019.00350. Erratum in: Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:486. DOI: 10.3389/fendo.2019.00486. PMID: 31214123.

77. Torimoto K, Okada Y, Nakayamada S, Kubo S, Kurozumi A, Narisawa M, Tanaka Y. Comprehensive immunophenotypic analysis reveals the pathological involvement of Th17 cells in Graves' disease. Sci Rep. 2022;12(1):16880. DOI: 10.1038/s41598-022-19556-z. PMID: 36207336.

78. Gallo D, Piantanida E, Gallazzi M, Bartalena L, Tanda ML, Bruno A, Mortara L. Immunological Drivers in Graves' Disease: NK Cells as a Master Switcher. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:406. DOI: 10.3389/fendo.2020.00406. PMID: 32765422.

79. Wenzek C, Siemes D, Hönes GS, Pastille E, Härting N, Kaiser F, et al. Lack of canonical thyroid hormone receptor α signaling changes regulatory T cell phenotype in female mice. iScience. 2024;27(8):110547. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110547. PMID: 39175769.

80. Lasa M, Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:937099. DOI: 10.3389/fendo.2022.937099. PMID: 36004343.

81. Westgren U, Ahrén B, Burger A, Melander A. Stimulation of peripheral T_3 formation by oral but not by intravenous glucose administration in fasted subjects. Acta Endocrinol (Copenh). 1977;85(3):526-30. DOI: 10.1530/acta.0.0850526. PMID: 577337.

82. Boelen A, van der Spek AH, Bloise F, de Vries EM, Surovtseva OV, van Beeren M, et al. Tissue thyroid hormone metabolism is differentially regulated during illness in mice. J Endocrinol. 2017;233(1):25-36. DOI: 10.1530/JOE-16-0483. PMID: 28130411.

83. Sui X, Jiang S, Zhang H, Wu F, Wang H, Yang C, et al. The influence of extended fasting on thyroid hormone: local and differentiated regulatory mechanisms. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1443051. DOI: 10.3389/fendo.2024.1443051. PMID: 39253586.

84. O'Mara BA, Dittrich W, Lauterio TJ, St Germain DL. Pretranslational regulation of type I 5'-deiodinase by thyroid hormones and in fasted and diabetic rats. Endocrinology. 1993;133(4):1715-23. DOI: 10.1210/endo.133.4.8404614. PMID: 8404614.

85. Saghatelian A, Cravatt B. Glucagon and Thyroid Hormone: A Championship Team. Cell. 2016;167(3):604-5. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.008. PMID: 27768884.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

86. Evans RM, Birnberg NC, Rosenfeld MG. Glucocorticoid and thyroid hormones transcriptionally regulate growth hormone gene expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982;79(24):7659-63. DOI: 10.1073/pnas.79.24.7659. PMID: 6296844.

87. Chopra IJ, Huang TS, Beredo A, Solomon DH, Chua Teco GN, Mead JF. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60(4):666-72. DOI: 10.1210/jcem-60-4-666. PMID: 2857729.

88. DeGroot LJ, Coleoni AH, Rue PA, Seo H, Martino E, Refetoff S. Reduced nuclear triiodothyronine receptors in starvation-induced hypothyroidism. Biochem Biophys Res Commun. 1977;79(1):173-8. DOI: 10.1016/0006-291x(77)90076-6. PMID: 200237.

89. de Vries EM, Eggels L, van Beeren HC, Ackermans MT, Kalsbeek A, Fliers E, Boelen A. Fasting-induced changes in hepatic thyroid hormone metabolism in male rats are independent of autonomic nervous input to the liver. Endocrinology. 2014;155(12):5033-41. DOI: 10.1210/en.2014-1608. PMID: 25243858.

90. Bianco AC, McAninch EA. The role of thyroid hormone and brown adipose tissue in energy homoeostasis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(3):250-8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70069-X. PMID: 24622373.

Biletska O.M., Latohuz S.I., Goryachyi E.V.

Adaptive role of the thyroid system and iodine in low triiodothyronine syndrome: clinical significance and rehabilitation strategies (literature review, part 1)

Abstract

Background. The thyroid system is a crucial regulator of homeostasis, influencing energy metabolism, immune responses, and adaptation processes. In clinical practice, the low triiodothyronine (T3) syndrome in non-thyroidal illnesses is often viewed as an adaptive

response aimed at reducing energy expenditure. However, a one-sided interpretation of this phenomenon limits the understanding of its sanogenetic role in the immune response, as well as the rationale for using iodine and hormone replacement therapy when adaptive potential is depleted. Recent studies demonstrate that iodine performs not only a structural function in the synthesis of thyroid hormones but also exhibits independent antioxidant and immunomodulatory properties.

Aim. Based on source analysis, to substantiate the sanogenetic significance of the low T3 state during fasting and low T3 syndrome in non-thyroidal illnesses, and to evaluate the prospects for using iodine preparations and T3 replacement therapy as part of comprehensive rehabilitation medicine.

Materials and Methods. The methods of systematic analysis and a bibliosemantic approach were used. Publications from 2015–2025 indexed in PubMed, Scopus, ScienceDirect, EMBASE, Medline, Cochrane Library, and Google Scholar were analyzed. Selection was performed using the following keywords: *rehabilitation medicine, non-thyroidal illnesses, thyroid hormones, thyroxine, cytokines, phagocytosis*. Reviews, clinical and experimental studies in Ukrainian and English were included in the analysis.

Research Ethics. Preference was given to works adhering to bioethical principles and clinical standards, with a clear design and correct interpretation of results.

Results. Historically, iodine was used for the prevention of endemic goiter, and later in surgery and dermatology due to its antiseptic properties. Modern data confirm its antioxidant and immunomodulatory effects. Two variants of low T3 status have been described in patients: one

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

with normal and one with elevated T3 clearance. The former is associated with fasting and liver damage, the latter with severe conditions such as trauma, infections, ischemia, and cancer pathology. Immune cells are capable of locally regulating thyroid hormone metabolism and iodine transport, which determines their role in adaptation mechanisms.

Conclusions. The low T3 syndrome can have both adaptive and maladaptive significance in non-thyroidal illnesses. Iodine is considered not only a component of thyroid hormones but also an immunomodulatory agent. This provides a basis for further research to determine the optimal strategy for iodine provision and thyroid hormone replacement therapy within modern rehabilitation medicine.

Keywords: *rehabilitation medicine, nonthyroidal illnesses, thyroid hormones, thyroxine, cytokines, phagocytosis.*

Надійшла 13.07.2025
Прийнята до опублікування 29.09.2025
Опублікована 30.09.2025

Відомості про авторів

Білецька Ольга Михайлівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри спортивної, фізичної та реабілітаційної медицини, фізичної терапії та ерготерапії Харківського національного медичного університету, Україна.
Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: om.biletska@knmu.edu.ua
ORCID: 0009-0006-1828-9916.

Латогуз Сергій Іванович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри спортивної, фізичної та реабілітаційної медицини, фізичної терапії та ерготерапії Харківського національного медичного університету, Україна.
Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: si.latohuz@knmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-2222-932X.

Гарячий Євгеній Владиславович – кандидат медичних наук, асистент кафедри екстреної та невідкладної медичної допомоги, ортопедії, травматології та протезування Харківського національного медичного університету, Україна.
Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: garja4ij@ukr.net
ORCID: 0000-0002-2278-6513.