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 ПРИ СИНДРОМІ НИЗЬКОГО ТРИЙОДТИРОНІНУ: ІМУННО-МЕТАБОЛІЧНІ МЕХАНІЗМИ, КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РЕАБІЛІТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ЧАСТИНА ДРУГА)

Білецька О.М., Гарячий Є.В., Гурбич О.С.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Актуальність. Синдром низького трийодтироніну ($СНТ_3$) є поширеним проявом тяжких нетиреоїдних патологічних станів (травми, інфекції, ішемічні та онкологічні процеси), що супроводжуються системною запальною відповіддю із домінуванням механізмів вродженого імунітету, зокрема фагоцитозу. Традиційно його розглядали як енергозберігаючий механізм, однак сучасні дані свідчать, що він відображає адаптивні зміни тиреоїдного метаболізму, пов'язані з регуляцією імунної відповіді, що зумовлює перегляд його клінічного значення.

Мета. Систематизувати сучасні уявлення про патофізіологічні механізми адаптивних змін тиреоїдної системи при нетиреоїдних захворюваннях із системною запальною відповіддю та їх клінічне значення.

Матеріали та методи. Застосовано системний аналіз і бібліосемантичне узагальнення наукових джерел. Огляд базується на публікаціях 2015–2025 рр., індексованих у PubMed, Scopus, ScienceDirect, EMBASE, Medline, Cochrane Library та Google Scholar. До аналізу включено рецензовані оглядові, клінічні й експериментальні дослідження українською та англійською мовами. Дослідження проведено як приватна ініціатива авторів, без грантової підтримки та державної реєстрації наукової теми.

Етичні аспекти. Проаналізовано публікації, що відповідали сучасним вимогам біоетики.

Результати. Зміни тиреоїдного метаболізму при нетиреоїдних патологічних станах із системною запальною відповіддю доцільно розглядати не лише як енергозберігаючу реакцію, а й як імунно-опосередковану адаптивну перебудову. Вони забезпечують перерозподіл енергетичних і мікроелементних ресурсів на користь клітин вродженого імунітету, насамперед фагоцитів, і клінічно проявляються як $СНТ_3$. У системному вимірі ці процеси відповідають концепції функціональної домінанти. Водночас відсутній єдиний клінічний консенсус щодо їх терапевтичної корекції.

Висновки. $СНТ_3$ доцільно розглядати як клініко-лабораторний прояв адаптивних змін тиреоїдного метаболізму при нетиреоїдних станах із системною запальною відповіддю. Ці зміни мають імунно-опосередкований характер і спрямовані на підтримку функціональної активності клітин вродженого імунітету. Відсутність узгоджених підходів до корекції визначає потребу подальших досліджень та інтеграції цих уявлень у єдину патофізіологічну модель.

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., Гарячий Є.В., Гурбич О.С., 2025

CC BY-NC-SA

© Biletska O.M., Garyachiy Ye.V., Hurbych O.S., 2025

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

Цитуйте українською: Білецька ОМ, Гарячий ЄВ, Гурбич ОС. Адаптаційна роль тиреоїдної системи при синдромі низького трийодтироніну: імунно-метаболічні механізми, клінічне значення та перспективи реабілітації (огляд літератури, частина друга). Експериментальна і клінічна медицина. 2025;94(4):134-51. https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.4.bgh

Cite in English: Biletska OM, Garyachiy YeV, Hurbych OS. Adaptive role of the thyroid system in low triiodothyronine syndrome: immunometabolic mechanisms, clinical significance and rehabilitation perspectives (literature review, part 2). Experimental and Clinical Medicine. 2025;94(4):134-51. https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.4.bgh [in Ukrainian].

Вступ

Синдром нетиреоїдних захворювань (nonthyroidal illness syndrome, NTIS), також відомий як euthyroid sick syndrome (ESS), є комплексом системних змін тиреоїдного метаболізму, що виникають у відповідь на тяжкі або тривалі патологічні стани без первинного ураження щитоподібної залози. Цей стан характеризується порушенням периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів, змінами їх транспорту, рецепторної чутливості та регуляції на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі.

Типовий лабораторний профіль NTIS включає зниження рівня трийодтироніну (T_3), підвищення рівня зворотного T_3 (rT_3), варіабельні показники тироксину (T_4) та нормальну або знижену концентрацію тиреотропного гормону (ТТГ) із порушенням його циркадного ритму [1–3]. Найбільш раннім і чутливим проявом цих змін є зниження рівня T_3, що в клінічній практиці традиційно позначається як синдром низького трийодтироніну ($СНТ_3$, low triiodothyronine syndrome, LT_3S).

Розвиток NTIS часто асоціюється з системною запальною відповіддю, що супроводжує тяжкі патологічні стани (інфекції, травми, ішемічні та онкологічні процеси) та характеризується активацією механізмів вродженого імунітету. У цьому контексті зміни тиреоїдного метаболізму, асоційовані зі зниженням рівня T_3, розглядаються як такі, що потенційно пов'язані з метаболічним забезпеченням імунної відповіді, включаючи процеси фагоцитозу.

У класичному розумінні $СНТ_3$ є клініколабораторним феноменом, що асоціюється насамперед із зниженням рівня T_3 як біохімічного показника. Водночас сучасні уявлення про патогенез NTIS свідчать, що ці зміни відображають ширший спектр адаптивних перебудов тиреоїдної системи, які охоплюють регуляцію активності дейодиназ, транспортерів тиреоїдних гормонів, рецепторної чутливості та їх взаємодію з імунною системою.

У даній роботі використано термін «синдром низького трийодтироніну» як узагальнююче клінічне позначення змін тиреоїдної системи при нетиреоїдних патологічних станах. Такий підхід зумовлений його більшою клінічною конкретністю порівняно з узагальнюючим поняттям NTIS та дозволяє розглядати ці зміни як важливу складову системної адаптаційної відповіді організму.

Водночас у межах цієї роботи $СНТ_3$ використовується у розширеному функціональному значенні як умовне позначення комплексу змін тиреоїдного метаболізму, що формуються в умовах системної запальної відповіді із домінуванням механізмів вродженого імунітету у межах NTIS і не зводяться лише до зниження рівня T_3.

Зниження рівня T_3 та пов'язані з ним зміни тиреоїдного метаболізму тісно корелюють із тяжкістю основного патологічного процесу й розглядаються як незалежний предиктор несприятливого прогнозу в різних клінічних умовах [4–6]. Такий зв'язок продемонстровано при тяжких інфекційних, серцево-судинних [7–10], онкологічних захворюваннях [11] та критичних станах [12–16].

З огляду на це, аналіз патофізіологічних механізмів адаптивних змін тиреоїдної системи, що клінічно проявляються як $СНТ_3$

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

у межах NTIS, є важливим для поглиблення розуміння системної відповіді організму та її клінічного значення, зокрема при патологічних станах, що супроводжуються системною запальною відповіддю із домінуванням механізмів вродженого імунітету.

Метою дослідження була систематизація сучасних уявлень про патофізіологічні механізми адаптивних змін тиреоїдної системи при нетиреоїдних патологічних станах, що клінічно проявляються як СНТ$_3$, та про їх клінічне значення.

Матеріали та методи

Застосовано системний аналіз і бібліосемантичне узагальнення наукових джерел. Огляд базується на публікаціях 2015–2025 рр., індексованих у PubMed, Scopus, ScienceDirect, EMBASE, Medline, Cochrane Library та Google Scholar. До аналізу включено рецензовані оглядові, клінічні й експериментальні дослідження українською та англійською мовами. Дослідження проведено як приватна ініціатива авторів, без грантової підтримки та державної реєстрації наукової теми.

Етика дослідження

Дослідження є оглядом літератури та не передбачало залучення пацієнтів або експериментальних моделей, тому не потребує додаткового етичного схвалення етичними комісіями та отримання інформованих згод пацієнтів.

Результати

1. Синдром низького трийодтироніну при нетиреоїдних захворюваннях.

СНТ$_3$ при нетиреоїдних захворюваннях формується внаслідок складної взаємодії центральних і периферичних регуляторних механізмів. До ключових факторів належать вплив прозапальних цитокінів, гіпоксії, фармакологічних агентів та нутритивного статусу, що модулюють секрецію, транспорт, периферичну конверсію та рецепторну чутливість до тиреоїдних гормонів (ТГ).

1.1. Зміна активності дейодиназ периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів.

Вплив прозапальних цитокінів на активність дейодиназ. Сучасні дослідження свідчать, що системне запалення, особливо в умовах критичних станів, призводить до глибоких змін у периферичному метаболізмі ТГ. Визначальну роль у цих процесах відіграють прозапальні цитокіни – IL-6, IL-1β та TNF-α на активність дейодиназ [18–19].

Згідно з даними численних досліджень, при СНТ$_3$ відзначається інгібування активності 5′-дейодиназ I та II типів (D1, D2), які відповідають за периферичну конверсію T_4 у біологічно активний T_3. Паралельно відбувається активація експресії 5-дейодинази III типу (D3), рівень якої тісно корелює з тяжкістю патологічного стану [18–21]. D3 інактивує T_4 шляхом дейодування фенольного кільця, перетворюючи його на rT_3 – гормонально неактивний ізомер, а також прискорює метаболічний кліренс T_3 через його деградацію. Такий напрям змін обумовлює характерне для СНТ$_3$ зниження співвідношення сироваткового T_3/rT_3 [22–25]. Наведені порушення супроводжуються зниженням рівня біодоступного активного T_3 у тканинах, ослабленням його здатності до зв'язування з ядерними тиреоїдними рецепторами (TRs), а також потенційною конкуренцією з rT_3 за взаємодію з транспортними та рецепторними білками [26–28].

D2 є ключовим ферментом у підтриманні тиреоїдного гомеостазу, каталізуючи локальну конверсію T_4 у біологічно активний T_3 у метаболічно активних тканинах – мозку, міокарді, бурій жировій тканині та скелетних м'язах. У стані еутиреозу до 75 % сироваткового T_3 утворюється саме за участю D2, яка також забезпечує основну частину тканинного пулу T_3, що чинить у 2–3 рази потужнішу транскрипційну дію порівняно з T_3, синтезованим D1. D2 характеризується коротким періодом напіввиведення ([20–30] хв), що зумовлює її швидку реакцію на стресові впливи та прозапальне цитокінове середовище [29].

У свою чергу, D1 функціонує переважно в печінці, нирках і щитоподібній залозі, має значно довший період напіввиведення (понад 12 год), істотно залежить від ентерального надходження вуглеводів і забезпечує приблизно 20 % циркулюючого T_3, переважно підтримуючи системний тиреоїдний гомеостаз [30].

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

Натомість дейодиназа D2, на відміну від D1, відіграє провідну роль у підтриманні тканинного рівня активного гормону та реалізації його транскрипційних ефектів. У контексті СНТ$_3$ зниження локального рівня Т$_3$ може бути пов'язане, зокрема, з пригніченням активності D2. Цю гіпотезу частково підтримують дані постмортем-досліджень, у яких виявлено відсутність активності D2 у скелетних м'язах пацієнтів, що померли у відділеннях інтенсивної терапії [18]. Водночас слід враховувати, що такі результати можуть відображати термінальні зміни, пов'язані з критичними порушеннями гомеостазу (гіпоксія, ішемія, агональні стани), і тому не можуть бути безпосередньо екстрапольовані на патофізіологічні механізми СНТ$_3$ у живих пацієнтів. У зв'язку з цим наведені дані доцільно розглядати як такі, що вказують на можливу участь D2 у формуванні локального дефіциту Т$_3$, однак потребують подальшого підтвердження в клінічних та експериментальних дослідженнях.

Таким чином, при СНТ$_3$ на фоні системного запалення відбувається перебудова периферичного метаболізму ТГ: пригнічуються D1 і D2, активується D3, що призводить до зниження продукції Т$_3$ та накопичення біологічно неактивного rТ$_3$. Особливе значення має D2 – фермент із коротким періодом напіввиведення, чутливий до прозапальних стимулів, що пояснює раннє зниження Т$_3$ у сироватці та у тканинах з високою метаболічною активністю. З огляду на це, більшість авторів розглядають зниження біодоступності Т$_3$ як основу адаптивної реакції організму, спрямованої на обмеження енергетичних витрат у критичних станах [23; 25; 26].

Вплив гіпоксії на регуляцію дейодиназ. Одним із центральних молекулярних медіаторів відповіді на гіпоксію є гіпоксійно індукований фактор 1α (HIF-1α) – транскрипційний фактор, що регулює експресію численних генів, відповідальних за адаптацію до дефіциту кисню та підтримання гомеостазу в умовах ішемії та оксидативного стресу [31; 32]. У моделях гіпоксично-ішемічного ушкодження тканин показано, що гіпоксія підвищує стабільність і активність HIF-1α, що сприяє індукції експресії D3 – ферменту, що інактивує Т$_4$ і Т$_3$ шляхом перетворення їх у rТ$_3$ і дийодтирозин відповідно [33; 26]. Під дією гіпоксії D3 може змінювати свою субклітинну локалізацію, зокрема переміщуватися в ядро, що посилює її здатність знижувати співвідношення Т$_3$/rТ$_3$ через посилену інактивацію активного Т$_3$ на місцевому рівні [34]. Це призводить до ще більш значного зниження біодоступності Т$_3$ у метаболічно активних тканинах, поглиблюючи локальний дефіцит гормону.

Регуляція активності D2 у клітинах дорослого організму здійснюється переважно через цАМФ-залежні сигнальні шляхи. Підвищення рівня цАМФ індукує експресію D2, що за нормальних умов асоціюється з посиленою локальною активацією Т$_4$ у Т$_3$, підсилює транскрипційну активність Т$_3$ через TRα/β та активує транскрипційний коактиватор PGC-1α, сприяючи підвищеному енергетичному метаболізму у тканинах [35]. Такий механізм забезпечує оптимальне перетворення Т$_4$ у Т$_3$ і стимулює тканинні метаболічні процеси, необхідні для підтримання енергетичного гомеостазу.

У контексті гіпоксії відбувається зсув балансу між активуючим D2 та інактивуючим D3 метаболізмом ТГ у бік превалювання D3-опосередкованої інактивації. Стабілізація HIF-1α індукує експресію D3 [33; 26], тоді як цАМФ-опосередкована стимуляція D2 зазнає пригнічення внаслідок оксидативного стресу та порушень сигнальних шляхів, що спостерігають у критичних станах, включно з тяжким COVID-19 [36; 37]. Така скоординована регуляція забезпечує тканинно- та часово-специфічне зниження локальної біоактивності Т$_3$, спрямоване на обмеження енергоспоживання в умовах кисневого дефіциту.

Ці механізми доповнюють традиційний погляд на роль прозапальних цитокінів у формуванні СНТ$_3$, підкреслюючи, що гіпоксія реалізує вплив на тиреоїдний метаболізм не лише опосередковано через запалення, але й безпосередньо через HIF-1α-

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

залежні шляхи. У критичних станах, зокрема при сепсисі та тяжкому перебігу COVID-19, гіпоксія відіграє самостійну й важливу роль у формуванні фенотипу $СНТ_3$, що включає зниження активності D2, активацію D3 і відповідне зниження локальної та системної біоактивності $Т_3$.

Таким чином, дані сучасних досліджень щодо впливу гіпоксії на регуляцію дейодиназ та тиреоїдного метаболізму підтримують уявлення про те, що зміни тиреоїдного статусу при гіпоксичних станах у критично хворих пацієнтів становлять важливу складову адаптаційної відповіді, спрямованої на обмеження енергетичних витрат. Особливої актуальності це набуває в контексті таких захворювань, як тяжкий перебіг COVID-19, для якого характерним є глибокий дефіцит кисню. Такий механізм узгоджується з більш загальною концепцією $СНТ_3$ як прояву метаболічної економії, реалізованої через інтегровану сигнальну вісь «цитокіни – дейодинази – тиреоїдні гормони» в умовах обмежених ресурсів.

1.2. Регуляція експресії ядерних тиреоїдних рецепторів (TRs).

ТГ реалізують свої біологічні ефекти переважно через ядерні рецептори TRα і TRβ, які після зв'язування з $Т_3$ модулюють транскрипцію численних генів у різних тканинах. Ізоформний та тканинно-специфічний профіль експресії TRs визначає чутливість клітин до гормонального сигналу й зазнає змін у патологічних станах, таких як $СНТ_3$, що суттєво впливає на реалізацію ефектів $Т_3$ [38].

TRα (включає TRα1 і TRα2) та TRβ кодуються відповідно генами THRA і THRB, а їх тканинна експресія формує локальну гормональну відповідь, зокрема в серці, печінці, гіпоталамусі, скелетних м'язах і кістковій тканині. Співвідношення ізоформ рецепторів має критичне значення для регуляції метаболічних, проліферативних і диференціальних процесів [39].

Незважаючи на обмежену кількість даних, дослідження свідчать про зниження експресії TRα1 і TRβ у скелетних м'язах пацієнтів з критичними станами, що супроводжуються $СНТ_3$ [40]. Це супроводжується зменшенням рівня ретиноїдного Х-рецептора (RXR), який формує функціональні гетеродимери з TRs і є необхідним для реалізації транскрипційної активності. Така перебудова рецепторного комплексу може пояснювати формування тканинної резистентності до ТГ навіть за умов збережених або лише помірно знижених рівнів ТГ у сироватці.

Brtko J. (2021) [41] підкреслює, що взаємодія TRs із RXR є ключовим елементом епігенетичного контролю транскрипції генів, залучених до регуляції енергетичного метаболізму, клітинної проліферації та підтримання гомеостазу.

Дослідження вказують на високу тканинну специфічність експресії TRs при $СНТ_3$. У гострих критичних станах (сепсис, шок) зазвичай відзначається глобальне зниження рівнів TRs, тоді як при хронічних захворюваннях печінки або нирок зміни є більш варіабельними [42]. У печінковій тканині критично хворих описано зміну співвідношення ізоформ TRα1/TRα2, що впливає на здатність ТГ взаємодіяти з відповідними генетичними регуляторними елементами [43]. Ці спостереження свідчать, що експресія TRs підлягає тонкій регуляції не лише на транскрипційному рівні, але й через альтернативний сплайсинг, утворення функціонально різних ізоформ, їхню здатність зв'язувати $Т_3$ та взаємодіяти з коактиваторами або репресорами транскрипції [44].

Такі зміни забезпечують тканинно-специфічне налаштування чутливості до $Т_3$, що дозволяє забезпечити гнучку адаптацію до змін енергетичного та імунного гомеостазу. Функціональне охоплення дії $Т_3$ включає:

1) регуляцію метаболізму (вуглеводного, ліпідного, білкового);

2) підтримання енергетичного балансу (мітохондріальна функція, термогенез);

3) розвиток і регенерацію тканин;

4) інтеграцію гормональних сигналів із цитокіновими каскадами [38; 45].

В огляді De Vito P. et al. (2011) [46] показано, що зміни експресії TRs при $СНТ_3$ можуть мати прямі імуномодулювальні наслідки. ТГ через TRs-залежні та

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

TRs-незалежні механізми беруть участь у регуляції цитокінів, фагоцитозу та інших імунних функцій в макрофагах, Т-лімфоцитах та інших ефекторних клітинах, що критично важливо в умовах системного запалення та критичних станів.

Узагальнюючи, регуляція експресії TRs (TRα і TRβ) є критично важливою для реалізації тканинної відповіді на T_3. При $СНТ_3$ зміни в експресії та функціонуванні TRs, включно з порушенням взаємодії з коактиваторами, такими як RXR, можуть обмежувати гормональну сигналізацію навіть за відносно збережених рівнів ТГ у сироватці. Це доповнює патофізіологічну модель $СНТ_3$, підкреслюючи значення не лише гормонального дефіциту, а й тканинної резистентності до ТГ як складової адаптації організму до критичного стану.

1.3. Порушення гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі (ГГТ).

Окрім характерного зниження співвідношення T_3/rT_3, клінічними та лабораторними ознаками $СНТ_3$ є втрата або суттєве зменшення добових коливань ТТГ та неадекватна центральна відповідь з боку гіпоталамо-гіпофізарної системи [25; 47]. Ці порушення не обмежуються лише змінами периферичного метаболізму ТГ, а включають також центральні механізми, зокрема модифікації локального тиреоїдного гомеостазу в гіпоталамусі та гіпофізі.

У контексті центральної регуляції детально вивчено роль дейодиназ D2 та D3 у гіпоталамусі. Експериментальні дослідження на тваринних моделях показали, що за умов системного запалення, зокрема після введення ліпополісахариду (LPS), активується сигнальний шлях NF-κB, що призводить до підвищеної експресії D2 у гліальних клітинах – таніцитах, локалізованих у перивентрикулярній зоні гіпоталамуса [48]. Активація D2 супроводжується підвищенням локальної концентрації T_3 у гіпоталамічній тканині, зокрема в паравентрикулярному ядрі, що, у свою чергу, інгібує експресію тиреотропін-релізинг-гормону (ТРГ) та знижує стимуляцію тиреотропних клітин передньої долі гіпофіза до секреції ТТГ.

Паралельно, за умов запалення, експресія D3 у гіпоталамусі зменшується, що додатково сприяє підвищенню локальної біодоступності активного T_3 [49]. Така двонаправлена зміна активності дейодиназ формує функціональну модель центрального гіпертиреозу, незважаючи на системний дефіцит ТГ, що спричинює пригнічення ГГТ і порушує нормальну тиреоїдну стимуляцію. Таким чином, навіть за низького периферичного рівня T_3 локальна концентрація гормону в центральних структурах може бути надлишковою, що чинить інгібуючий вплив на секрецію ТРГ та ТТГ.

Зміни чутливості до ТГ також мають патогенетичне значення при $СНТ_3$. Незважаючи на відносно стабільну експресію TRβ у більшості експериментальних моделей, функціональна активність тиреоїдного рецепторного комплексу може знижуватися внаслідок змін рівнів транскрипційних коактиваторів або супресорів транскрипції [50].

Модифікації транспорту ТГ у ЦНС є ще одним важливим ланцюгом регуляції при $СНТ_3$. Зокрема, в експериментальних моделях відзначене підвищення експресії транспортерів MCT10 та OATP1C1 у гіпоталамусі при відносно незмінному рівні MCT8. Такі зміни можуть впливати на ефективність транспорту T_4 та T_3 через гематоенцефалічний бар'єр і клітинні мембрани, змінюючи локальну гормональну концентрацію в ТРГ-продукуючих нейронах [3].

Імунні фактори, зокрема прозапальні цитокіни IL-1β, TNF-α та IL-6, рівень яких суттєво зростає в умовах системного запалення, також здатні пригнічувати секрецію як ТРГ, так і ТТГ, що додатково посилює пригнічення ГГТ при $СНТ_3$ у критичних станах [51–53]. Крім метаболічних змін ТГ, центральна регуляція ГГТ підлягає впливу низки нейроендокринних факторів: глюкокортикоїди чинять прямий інгібуючий вплив на експресію ТРГ у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса [54], тоді як соматостатин і допамін виступають фізіологічними інгібіторами секреції ТТГ, модулюючи відповідь тиреотропних клітин на ТРГ [55].

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

Особливе місце у цій системі посідає явище адаптивного перемикання джерел мелатоніну при запаленні, що додатково впливає на центральну регуляцію ГГТ. У фізіологічних умовах мелатонін синтезується в епіфізі під контролем супрахіазматичного ядра, регулюючи добові ритми секреції ТРГ та ТТГ. Проте за умов системного запалення активація NF-κB пригнічує норадренергічну стимуляцію епіфіза, що призводить до розладу циркадного ритму [56]. Водночас синтез мелатоніну переміщується до клітин імунної системи (макрофагів, нейтрофілів), де гормон виконує локальні імуномодулюючі функції [57]. Це відображає феномен імуно-епіфізарної осі (англ. – *immune-pineal axis*), за якого мелатонін підтримує імунну відповідь, але втрачає свою роль у системній ендокринній регуляції, зокрема контролі ГГТ [58; 59].

Отже, порушення регуляції ГГТ при СНТ$_3$ відображає складну взаємодію між центральними і периферичними механізмами тиреоїдного контролю. Активація D2 і пригнічення D3 в гіпоталамусі за умов системного запалення зумовлюють локальне підвищення T_3, що пригнічує секрецію ТРГ і ТТГ, попри системний дефіцит гормонів. Додаткові впливи – цитокінова інгібіція, дестабілізація циркадних механізмів (через зміщення синтезу мелатоніну), зміни у транспортерній системі та рецепторній чутливості – формують цілісну адаптивну реакцію, спрямовану на зниження тиреоїдної стимуляції в умовах критичного захворювання. Така регуляторна перебудова підтримує концепцію СНТ$_3$ як енергозберігаючої відповіді на системний стрес.

1.4. Морфофункціональний стан щитоподібної залози

Морфологічні зміни щитоподібної залози у пацієнтів із СНТ$_3$ описані в низці гістопатологічних досліджень і підтверджують наявність органного компонента порушеного тиреоїдного гомеостазу при критичних станах. У постмортем-дослідженні De Jongh F.E. (2001) [60] показано, що у пацієнтів, які померли внаслідок тяжкої неендокринної патології, структура щитоподібної залози зазнавала суттєвих змін, зокрема редукції колоїду, дегенерації фолікулярного епітелію, набряку строми та порушення тканинної архітектоніки, що свідчить про зниження функціональної активності залози в умовах системної декомпенсації. Подібні результати отримано й у сучасних клінічних дослідженнях. Так, Saha F.E. et al. (2023) [61] продемонстрували наявність фокальних запальних інфільтратів, виснаження колоїду, порушення організації фолікулів та акумуляції тиреоглобуліну в тканині щитоподібної залози критично хворих пацієнтів, що супроводжувалося зниженням рівнів ТГ у сироватці крові, однак ці спостереження мають асоціативний характер і не дозволяють робити висновки про причинний зв'язок. Аналогічна морфологічна картина описана у пацієнтів, які померли від тяжких опіків, із явищами дистрофії та дегенерації тиреоїдної паренхіми, що розглядається як морфологічний субстрат формування СНТ$_3$ у відповідь на екстремальний стрес [62].

Окремі експериментальні дані [63] також описують подібні зміни, однак їх інтерпретація обмежена умовами тваринної моделі. Сукупно ці дані свідчать, що тяжкий соматичний стрес чинить прямий і неспецифічний вплив на морфофункціональний стан тиреоїдної тканини незалежно від етіології ушкодження. Функціональне пригнічення щитоподібної залози при СНТ$_3$, імовірно, зумовлене не лише порушенням регуляції ГГТ, але й прямими локальними ефектами системного запалення. Зокрема, в дослідженні Ajjan R.A. & Weetman A.P. (2003) [64] показано, що цитокіни IFN-α, IFN-β та IFN-γ пригнічують ТТГ-залежний транспорт йоду та секрецію ТГ у культурах людських тиреоцитів, знижуючи ефективність ТТГ-сигналу навіть за нормальних концентрацій ТТГ у крові.

На сьогодні прямі дані щодо активації інфламасоми NLRP3 у тиреоїдній тканині пацієнтів із СНТ$_3$ наразі відсутні, однак умови системної запальної відповіді (оксидативний стрес, підвищення рівня прозапальних цитокінів, метаболічні порушення) можуть створювати мікросередовище, потенційно сприятливе для активації внутрішньоклітинних

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

запальних сигнальних шляхів у тиреоцитах. У моделях автоімунного тиреоїдиту показано, що тиреоцити здатні продукувати IL-1β та IL-18 за участю інфламасоми NLRP3, що свідчить про потенційну можливість активації подібних механізмів у тиреоцитах [65]. Однак ці дані отримані в умовах специфічного автоімунного процесу і не можуть бути безпосередньо екстрапольовані на нетиреоїдні патологічні стани. У зв'язку з цим у даному контексті доцільно розглядати можливу участь подібних механізмів при СНТ$_3$ як гіпотетичну, що потребує подальшого експериментального та клінічного підтвердження. Водночас переконливо продемонстровано, що прозапальні цитокіни (зокрема IFN-γ та TNF-α) здатні пригнічувати функціональну активність тиреоцитів і активувати апоптотичні сигнальні каскади, підвищуючи їх чутливість до TRAIL-опосередкованої загибелі [66]. Це свідчить про те, що при критичних станах тиреоцити можуть бути залучені до локальних запальних процесів, однак переважно як мішень системного впливу, а не як автономний драйвер запалення.

Хоча прямі дані щодо активації інфламасоми NLRP3 у тиреоїдній тканині пацієнтів із СНТ$_3$ наразі обмежені, умови системного запалення – оксидативний стрес, надлишок прозапальних цитокінів і метаболічна дисфункція – створюють мікросередовище, потенційно сприятливе для її активації. У моделях автоімунного тиреоїдиту доведено, що тиреоцити здатні самостійно продукувати IL-1β та IL-18 за участю інфламасоми NLRP3 [65], що дозволяє екстраполювати подібні механізми й на запальний контекст СНТ$_3$. Додатково показано, що прозапальні цитокіни, зокрема IFN-γ та TNF-α, активують апоптотичні сигнальні каскади в тиреоїдних епітеліальних клітинах, підвищуючи їх чутливість до TRAIL-опосередкованої загибелі [66]. Це свідчить про те, що тиреоцити при критичних станах не лише пасивно зазнають ушкодження, а й активно залучаються до локальної запальної відповіді, що поглиблює функціональний дефіцит тиреоїдної тканини та сприяє розвитку периферичного гіпотиреозу навіть за незмінених рівнів ТТГ.

Хоча СНТ$_3$ традиційно розглядають як транзиторну адаптивну реакцію з потенційною нормалізацією тиреоїдної функції після одужання, сучасні клінічні спостереження свідчать, що за певних умов, зокрема при тяжких вірусних інфекціях (COVID-19), ці процеси можуть ініціювати або загострювати автоімунні ураження щитоподібної залози. У таких пацієнтів описано підвищення частоти тиреоїдних автоантитіл (anti-TPO, anti-Tg) та випадки автоімунних тиреоїдних захворювань після COVID-19 [37; 67], однак ці дані мають асоціативний характер і не підтверджують прямого причинного зв'язку.

Отже, при СНТ$_3$ щитоподібна залоза є не лише мішенню системного стресу, а й може бути залучена до локальних запальних та імунних процесів, переважно як структура, що реагує на системні впливи. Сукупність морфологічних ушкоджень, цитокінопосередкованого функціонального пригнічення, апоптозу тиреоцитів та потенційної інфламасомної активації формує морфофункціональний субстрат як для транзиторного функціонального гіпотиреозу, так і для можливого запуску аутоімунних тиреоїдних захворювань у генетично схильних осіб, що обґрунтовує необхідність динамічного ендокринологічного нагляду після перенесених критичних станів. У підсумку, морфофункціональні зміни щитоподібної залози при СНТ$_3$ відображають органний рівень адаптивної відповіді на системний стрес. Водночас поряд із цими змінами відбувається перебудова метаболізму ТГ у клітинах вродженого імунітету, що відображає клітинний рівень адаптації та не є альтернативним, а доповнює системний характер відповіді організму.

1.5. Метаболізм тиреоїдних гормонів у фагоцитуючих лейкоцитах.

Одним із менш досліджених, але потенційно значущих аспектів змін тиреоїдного метаболізму за нетиреоїдних патологічних станів є участь клітин імунної системи, зокрема фагоцитуючих лейкоцитів, у

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

трансформації ТГ. Умови системної запальної відповіді з домінуванням механізмів вродженого імунітету асоціюються з активацією альтернативних шляхів метаболізму T_4 у цих клітинах.

Класичні експериментальні роботи Stolc V. [68–70] продемонстрували здатність лейкоцитів до захоплення й метаболізму йодованих сполук. Показано, що фагоцитоз супроводжується внутрішньоклітинною трансформацією ТГ із утворенням йодопротеїнів і T_4 [68]. В експериментальних умовах встановлено, що частково очищені препарати гіпофізарних гормонів (ТТГ, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон) пригнічують як фагоцитарну активність, так і захоплення йоду та утворення йодованих сполук у лейкоцитах [69], що свідчить про чутливість цих процесів до нейроендокринних впливів. Також показано участь цАМФ-залежних сигнальних шляхів у регуляції йодного метаболізму [70]. Водночас ці дані не дозволяють визначити прямий внесок імунних клітин у формування системних змін тиреоїдного статусу.

Клінічні спостереження, зокрема гіпертироксинемія у частини пацієнтів із сепсисом [71], а також описані в окремих клінічних спостереженнях подібні зміни тиреоїдного профілю при онкологічних процесах [72], дозволяють припускати можливу участь позащитоподібних механізмів у метаболізмі T_4. Водночас ці дані мають обмежений, переважно описовий та асоціативний характер і не дають змоги однозначно встановити механізми цього явища.

Таким чином, зміни тиреоїдного статусу при нетиреоїдних патологічних станах і локальний метаболізм тиреоїдних гормонів у фагоцитах не слід розглядати як альтернативні або взаємовиключні процеси. Вони, ймовірно, відбуваються паралельно в межах системної запальної відповіді, відображаючи різні рівні адаптації – системний (гормональний) та клітинний (імунометаболічний). У цьому контексті ТГ можуть розглядатися не лише як регулятори, але й як потенційні субстрати локальних ефекторних реакцій вродженого імунітету.

На відміну від класичних периферичних тканин, де метаболізм ТГ здійснюється шляхом дейодування (D1, D2, D3), фагоцитуючі клітини реалізують також нетрадиційні шляхи трансформації T_4. Експериментальні дослідження показали, що під час фагоцитозу відбувається пероксид-опосередковане розщеплення T_4 за участю мієлопероксидази, супероксиддисмутази та перекису водню [73–76], з утворенням дийодтирозину та неорганічного йодиду, який використовується в бактерицидних системах. Ці процеси розглядаються як компонент ефекторних реакцій вродженого імунітету.

Подальші дослідження підтвердили, що ключову роль у цих умовах відіграє пероксидативний розрив етерного зв'язку T_4, а не класичне дейодування [77]. Це дозволяє розглядати T_4 як можливе джерело йоду для системи $MPO–H_2O_2–I^-$ [78; 79]. Подібні механізми описані також у тканині щитоподібної залози [80].

Сучасні дані свідчать, що макрофаги та нейтрофіли не лише експресують транспортери тиреоїдних гормонів (MCT8, MCT10), ядерні рецептори (TRα, TRβ) та дейодинази (D2, D3), але й здатні функціонально інтегрувати ці компоненти в регуляцію власного метаболічного та ефекторного стану [81]. Це створює передумови для формування локально контрольованого тиреоїдного мікросередовища в імунних клітинах, чутливого до сигналів запалення та тканинного стресу.

В експериментальних моделях показано, що внутрішньоклітинний T_3 може модулювати функціональну активність макрофагів, зокрема впливати на експресію прозапальних генів, інтенсивність фагоцитозу та метаболічне перепрограмування клітин [82]. У цьому контексті запропонована концепція локального тиреоїдного мікросередовища у фагоцитах [83] передбачає динамічний баланс між D2-опосередкованою активацією та D3-залежною інактивацією тиреоїдних гормонів, що дозволяє клітинам адаптувати рівень внутрішньоклітинного T_3 до функціональних потреб у конкретному імунному мікрооточенні.

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

Клінічні спостереження також свідчать про зміну активності дейодиназ у лейкоцитах при тяжких станах. Зокрема, у дослідженні Oliveira T.C. et al. (2025) [84] показано підвищення активності D2 і D3, що інтерпретується як адаптація внутрішньоклітинного метаболізму ТГ до умов системного стресу.

Водночас зв'язок між зниженням рівня T_3 (у плазмі або клітинах крові) та несприятливим прогнозом має асоціативний характер і, ймовірно, відображає тяжкість патологічного процесу. Таким чином, ці зміни слід розглядати передусім як маркер системної адаптивної відповіді, а не як доведений причинний чинник імунної дисфункції.

Функціональна активність фагоцитів у гострій фазі запалення супроводжується вираженими метаболічними перебудовами, зокрема респіраторним вибухом і активацією NADPH-оксидази [85]. У цих умовах гліколіз стає основним джерелом енергії, забезпечуючи ефекторні функції клітин [86; 87]. Зміни тиреоїдного метаболізму можуть розглядатися як складова цієї метаболічної адаптації.

Отже, фагоцитуючі лейкоцити мають здатність до метаболізму та локальної регуляції тиреоїдних гормонів. Експериментальні дані свідчать про їх потенційну участь у регуляції функції клітин вродженого імунітету, тоді як клінічні спостереження слід інтерпретувати з урахуванням їх асоціативного характеру.

2. Патофізіологічне значення синдрому низького трийодтироніну.

Сучасні дослідження свідчать, що ТГ мають значно ширше функціональне значення, ніж класична регуляція обміну речовин, і є важливими модифікаторами імунної відповіді. У цьому контексті вони розглядаються як чинники, що інтегрують метаболічні та імунні процеси, забезпечуючи узгодженість клітинних реакцій в умовах системного стресу [88, 89].

Патофізіологічне значення змін тиреоїдного статусу при CHT_3 пов'язують із їх впливом на функціональну активність імунних клітин, включно з регуляцією продукції цитокінів, фагоцитарної активності та клітинного метаболізму. Ці ефекти реалізуються як через геномні механізми – модифікацію експресії генів, залучених до запальної відповіді, – так і через негеномні сигнальні шляхи, зокрема PI3K/Akt та MAPK, що забезпечують швидку адаптацію клітин до змін мікрооточення.

У цьому контексті зміни тиреоїдного гомеостазу при CHT_3 доцільно розглядати не лише як наслідок тяжкого захворювання, але і як компонент інтегрованої адаптивної відповіді, спрямованої на оптимізацію енергетичних витрат імунної системи в умовах обмежених ресурсів та системного запалення.

Водночас, незважаючи на значний обсяг експериментальних і клінічних даних, відсутній єдиний консенсус щодо клінічної інтерпретації CHT_3, зокрема в аспекті його терапевтичної корекції. Залишається дискусійним, чи ці зміни мають переважно адаптивний характер, чи в окремих клінічних ситуаціях можуть набувати дезадаптивного значення.

Висновки

Розгляд сучасних уявлень про зміни тиреоїдного гомеостазу за CHT_3 свідчить про багатофакторність та складність патофізіологічних процесів, що залучають як центральну, так і периферичну регуляцію, локальні механізми в імунній системі, морфологічні зміни тиреоїдної тканини, а також метаболізм ТГ у фагоцитуючих клітинах. Сукупно, це дозволяє розглядати CHT_3 не лише як реакцію на критичний стан, а й як можливий компонент активної адаптивної відповіді, що потенційно впливає на імунний гомеостаз, енергетичний метаболізм та довгостроковий прогноз пацієнта.

У зв'язку з цим ми вважаємо за доцільне продовжити обговорення в наступній, третій частині нашого огляду, яка буде присвячена клінічному значенню CHT_3, підходам до його терапевтичного ведення та обґрунтуванню нашого власного погляду на проблему діагностики та реабілітації пацієнтів із цією патологією.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження мають бути спрямовані на уточнення ролі тиреоїдної системи в регуляції імунної відповіді при

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

нетиреоїдних патологічних станах, насамперед у контексті системної запальної відповіді із домінуванням механізмів вродженого імунітету. Перспективним є вивчення локального метаболізму ТГ у клітинах імунної системи, зокрема ролі дейодиназ, транспортерів і рецепторів у формуванні внутрішньоклітинного тиреоїдного сигналу.

Окремого значення набуває дослідження взаємодії між тиреоїдною та імунною системами на рівні імунометаболізму, включаючи перерозподіл енергетичних і мікроелементних ресурсів у фазі гострого запалення. Необхідні також клінічні дослідження, спрямовані на оцінку прогностичного значення $СНТ_3$ у різних категоріях пацієнтів та уточнення його ролі як біомаркера тяжкості стану.

Важливим напрямом є розробка патофізіологічно обґрунтованих підходів до корекції змін тиреоїдного статусу при $СНТ_3$ з урахуванням їх адаптивного характеру. Це створює передумови для подальшої інтеграції отриманих даних у цілісну концепцію нейроендокринно-імунної взаємодії та формування нових підходів до ведення пацієнтів у межах реабілітаційної медицини.

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.

Фінансування та подяки

Автори висловлюють щиру подяку колегам і науковим співробітникам, які брали участь у обговоренні концептуальних положень дослідження та сприяли формуванню його теоретичної основи.

Дослідження виконано без спеціального фінансового забезпечення в межах наукової роботи авторів. Тема дослідження не була офіційно зареєстрована в державному реєстрі наукових тем.

Внесок авторів

Автори \ Внесок	A	B	C	D	E	F
Білецька О.М.	+	+	+	+	+	+
Гарячий Є.В.				+	+	+
Гурбич О.С.				+	+	+

Примітки:

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.

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

Література

1. Cicatiello AG, Di Girolamo D, Dentice M. Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:474. DOI: 10.3389/fendo.2018.00474. PMID: 30254607.

2. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol Invest. 2021;44(8):1597-607. DOI: 10.1007/s40618-020-01482-4. PMID: 33320308.

3. Sinkó R, Mohácsik P, Kővári D, Penksza V, Wittmann G, Mácsai L, et al. Different hypothalamic mechanisms control decreased circulating thyroid hormone levels in infection and fasting-induced non-thyroidal illness syndrome in male thyroid hormone action indicator mice. Thyroid. 2023;33(1):109-18. DOI: 10.1089/thy.2022.0404. PMID: 36322711.

4. El Nawawy A, Abo Elwafa RAH, Abouahmed AK, Rasheed RA, Omar OM. Evaluation of non-thyroidal illness syndrome in shock patients admitted to pediatric intensive care unit in a developing country. Eur J Pediatr. 2024;183(2):769-78. DOI: 10.1007/s00431-023-05338-w. PMID: 37994931.

5. Wu H, Mu Y, Liu Y, Zhang R, Xu Y, Zhang Y, et al. The Impact of Non-Thyroidal Illness Syndromes on the Prognosis and Immune Profile in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Patients. Infect Drug Resist. 2025;18:1439-49. DOI: 10.2147/IDR.S506378. PMID: 40104280.

6. Ning N, Li J, Sun W, Ma C, Li J, Sheng H, et al. Different subtypes of nonthyroidal illness syndrome on the prognosis of septic patients: a two centered retrospective cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1227530. DOI: 10.3389/fendo.2023.1227530. PMID: 37745722.

7. Liu J, Wu X, Lu F, Zhao L, Shi L, Xu F, et al. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. Sci Rep. 2016;6:22271. DOI: 10.1038/srep22271. PMID: 26928863.

8. Zhou Y, He Q, Ai H, Zhao X, Chen X, Li S, et al. The long-term prognostic implications of free triiodothyronine to free thyroxine ratio in patients with acute coronary syndrome and obstructive sleep apnea. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1451645. DOI: 10.3389/fendo.2024.1451645. PMID: 39351531.

9. Qi X, Qiu L, Wang S, Chen X, Huang Q, Zhao Y, et al. Non thyroidal illness syndrome and the prognosis of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Endocr Connect. 2023;12(8):e230048. DOI: 10.1530/EC-23-0048. PMID: 37183926.

10. Sahoo B, Dabas A, Goswami B, Agarwal A, Kurian S. Non-thyroidal Illness in Children with Congestive Heart Failure. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2024;16(2):192-9. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2023-12-7. PMID: 38347684.

11. Li W, Gao R, Wang W, Tang J, Yin H, Wu J, et al. Low T3 syndrome as a predictor of poor prognosis in peripheral T-cell lymphomas. Ann Hematol. 2024;26(3):613-22. DOI: 10.1007/s12094-023-03280-9. PMID: 37460749.

12. Zhong J, Yang H, Zeng D, Lan D. Changes in thyroid hormone status following induction chemotherapy in patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia. Sci Rep. 2025;15(1):24564. DOI: 10.1038/s41598-025-08948-6. PMID: 40628917.

13. Ferlicolak L, Aydin RF, Altintas ND. The prognostic role of non-thyroidal illness syndrome in critically ill patients: a retrospective cohort study. J Crit Intensive Care. 2025;16(2):57-63. DOI: 10.14744/dcybd.2025.75479.

14. Elmas D, Kizilarslanoglu MC. Non-thyroidal illness syndrome: a predictor of non-invasive ventilation failure and mortality in critically ill patients. Medicina. 2025;61(5):927. DOI: 10.3390/medicina61050927. PMID: 40428885.

15. Li Z, Wang L, Shi J, Han W, Zhu C, Zhang T. Long term prognostic value of thyroid hormone levels in patients with chronic critical illness: implications of NTIS. Ann Med. 2025;57(1):2479583. DOI: 10.1080/07853890.2025.2479583. PMID: 40114585.

16. Dai JJ, Du DF, Ma G, Jiang MJ. Association between serum-free thyroxine level and all-cause 30-day mortality in critically ill patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1164369. DOI: 10.3389/fendo.2023.1164369. PMID: 37305055.

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

17. Abu El Ella SS, El Mekkawy MS, El Abdelrahman M. Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome in critically ill children. An Pediatr (Engl Ed). 2019;90(4):237-43. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.01.021. PMID: 29628400.

18. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3202-11. DOI: 10.1210/jc.2002-022013. PMID: 12843166.

19. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. Eur Thyroid J. 2012;1(4):232-42. DOI: 10.1159/000343922. PMID: 23750337.

20. Małujło-Balcerska E, Pietras T. Deiodinase types 1 and 3 and proinflammatory cytokine values may discriminate depressive disorder patients from healthy controls. J Clin Med. 2023;12(19):6163. DOI: 10.3390/jcm12196163. PMID: 37834806.

21. Shi W, Chen D, Chen W, Chen Y, Fu X, Xiao Y, et al. Relationship of thyroid parameters with chronic inflammation in patients with euthyroid type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1433782. DOI: 10.3389/fendo.2024.1433782. PMID: 39525855.

22. Yang Y, Qian L, Wu C, Xu X, Qu D, Zhou L, et al. Association between thyroid function and prognosis of severe COVID-19 among patients with SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study in China. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1361479. DOI: 10.3389/fendo.2024.1361479. PMID: 39381442.

23. Wajner SM, Maia AL. New insights toward the acute non thyroidal illness syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:8. DOI: 10.3389/fendo.2012.00008. PMID: 22654810.

24. 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.

25. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol. 2015;225(3):R67-81. DOI: 10.1530/JOE-15-0133. PMID: 25824158.

26. 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.

27. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. Endocrinol Metab. 2021;36(5):952-64. DOI: 10.3803/EnM.2021.1198. PMID: 34674502.

28. Halsall DJ, Oddy S. Clinical and laboratory aspects of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3). Ann Clin Biochem. 2021;58(1):29-37. DOI: 10.1177/0004563220969150. PMID: 33040575.

29. 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.

30. Biletska OM, Latohuz SI, Garyachiy YeV. 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. DOI: 10.35339/ekm.2025.94.3.blg.

31. Simonides WS, Mulcahey M.A., Redout E.M., Muller A., Zuidwijk M.J., Visser T.J. et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. J Clin Invest. 2008;118(3):975-83. DOI: 10.1172/JCI32824. PMID: 18259611.

32. Liu SY, Ruan H, Li SS. HIF-1α: a bridge connecting sepsis and acute respiratory distress syndrome. Eur J Med Res. 2025;30(1):827. DOI: 10.1186/s40001-025-03107-z. PMID: 40887582.

33. Lourbopoulos AI, Mourouzis IS, Trikas AG, Tseti IK, Pantos CI. Effects of thyroid hormone on tissue hypoxia and remodeling. J Clin Med. 2021;10(24):5855. DOI: 10.3390/jcm10245855. PMID: 34945151.

34. Jo S, Kalló I, Bardóczi Z, Arrojo e Drigo R, Zeöld A, Liposits Z, Oliva A. Neuronal hypoxia induces Hsp40-mediated nuclear import of type 3 deiodinase as an adaptive mechanism to reduce cellular metabolism. J Neurosci. 2012;32(25):8491-500. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6514-11.2012. PMID: 22723689.

35. 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.

36. Zhong M, Gao Y, Hu H, Zhu X, Gan L, Li L, et al. Transient low T3 syndrome in patients with COVID-19: a new window for prediction of disease severity. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1154007. DOI: 10.3389/fendo.2023.1154007. PMID: 37522120.

37. Kozłowska E, Małecka-Giełdowska M, Ciepiela O. Non-thyroidal illness syndrome and thyroid autoimmunity in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective study. J Clin Med. 2025;14(19):6784. DOI: 10.3390/jcm14196784. PMID: 41095872.

38. Ortiga Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(10):582-91. DOI: 10.1038/nrendo.2014.143. PMID: 25135573.

39. Nappi A, Moriello C, Morgante M, Fusco F, Crocetto F, Miro C. Thyroid hormone receptor isoforms alpha and beta play convergent roles in muscle physiology and metabolic regulation. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2024;35(4-5):253-64. DOI: 10.1515/jbcpp-2024-0139. PMID: 39297559.

40. Lado-Abeal J, Romero-Picó A, Castro-Piedras I, Rodríguez-Pérez A, Álvarez-Escudero J. Thyroid hormone receptors are down-regulated in skeletal muscle of patients with non-thyroidal illness syndrome secondary to non-septic shock. Eur J Endocrinol. 2010;163(5):765-73. DOI: 10.1530/EJE-10-0376. PMID: 20736347.

41. Brtko J. Thyroid hormone and thyroid hormone nuclear receptors: history and present state of art. Endocr Regul. 2021;55(2):103-19. DOI: 10.2478/enr-202- 0012. PMID: 34020531.

42. Thijssen P, Timmer P, Peeters R, Wouters P, Darras VM, Van den Berghe G, et al. Thyroid hormone receptor isoform expression in livers of critically ill patients. Thyroid. 2007;17(2):105-12. DOI: 10.1089/thy.2006.0164. PMID: 17316111.

43. Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TRα and TRβ isoforms. Clin Diabetes Endocrinol. 2017;3:8. DOI: 10.1186/s40842-017-0046-z. PMID: 28932413.

44. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev. 2001;81(3):1097-142. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.3.1097. PMID: 11427693.

45. Sinha R, Yen PM. Cellular action of thyroid hormone. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Chrousos G, Corpas E, et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905423.

46. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. Thyroid. 2011;21(8):879-90. DOI: 10.1089/thy.2010.0429. PMID: 21745103.

47. Fekete C, Gereben B, Doleschall M, Harney JW, Dora JM, Bianco AC, et al. Lipopolysaccharide induces type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus: implications for the nonthyroidal illness syndrome. Endocrinology. 2004;145(4):1649-55. DOI: 10.1210/en.2003-1439. PMID: 14684601.

48. de Vries EM, Kwakkel J, Eggels L, Kalsbeek A, van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. NFκB signaling is essential for the lipopolysaccharide-induced increase of type 2 deiodinase in tanycytes. Endocrinology. 2014;155(5):2000-8. DOI: 10.1210/en.2013-2018. PMID: 24635351.

49. de Vries EM, Surovtseva O, Vos WG, Kunst RF, van Beeren M, Kwakkel J, et al. Downregulation of type 3 deiodinase in the hypothalamus during inflammation. Thyroid. 2019;29(9):1336-43. DOI: 10.1089/thy.2019.0201. PMID: 31303139.

50. Astapova I, Hollenberg AN. The in vivo role of nuclear receptor corepressors in thyroid hormone action. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(7):3876-81. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.07.001. PMID: 22801336.

51. Jones TH, Kennedy RL. Cytokines and hypothalamic-pituitary function. Cytokine. 1993;5(6):531-8. DOI: 10.1016/s1043-4666(05)80001-8. PMID: 8186364.

52. 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.

53. De Luca R, Davis PJ, Lin HY, Gionfra F, Percario ZA, Affabris E, et al. Thyroid hormones interaction with immune response, inflammation and non-thyroidal illness syndrome. Front Cell Dev Biol. 2021;8:614030. DOI: 10.3389/fcell.2020.614030. PMID: 33553149.

54. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. Endocr Rev. 2014;35(3):433-512. DOI: 10.1210/er.2013-1083. PMID: 24433025.

55. Roussel JP, Grazzini E, Astier H. Somatostatin blocks the potentiation of TRH-induced TSH secretion from perifused pituitary fragments and the change in intracellular calcium concentrations from dispersed pituitary cells elicited by prepro-TRH (PS4) or by tri-iodothyronine. J Mol Endocrinol. 1997;19(1):87-97. DOI: 10.1677/jme.0.0190087. PMID: 9278864.

56. Markus RP, Fernandes PA, Kinker GS, da Silveira Cruz Machado S, Marçola M. Immune pineal axis – acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. Br J Pharmacol. 2018;175(16):3239-50. DOI: 10.1111/bph.14083. PMID: 29105727.

57. Markus RP, Cecon E, Pires Lapa MA. Immune-pineal axis: nuclear factor κB (NF-kB) mediates the shift in the melatonin source from pinealocytes to immune competent cells. Int J Mol Sci. 2013;14(6):10979-97. DOI: 10.3390/ijms140610979. PMID: 23708099.

58. Muxel SM, Pires Lapa MA, Monteiro AWA, Cecon E, Tamura EK, Floeter Winter LM, et al. NF κB drives the synthesis of melatonin in RAW 264.7 macrophages by inducing AA NAT transcription. PLoS One. 2012;7(12):e52010. DOI: 10.1371/journal.pone.0052010. PMID: 23284853.

59. Reiter RJ, Sharma R, Tan DX, Chuffa LGA, da Silva DGH, Slominski AT, et al. Dual sources of melatonin and evidence for different functions. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1414463. DOI: 10.3389/fendo.2024.1414463. PMID: 38808108.

60. De Jongh FE, Jöbsis AC, Elte JW. Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post mortem study. Eur J Endocrinol. 2001;144(3):221-6. DOI: 10.1530/eje.0.1440221. PMID: 11248740.

61. Saha D, Chattopadhyay S, Dutta S, Roy AK. Critically ill patients: Histopathological evidence of thyroid dysfunction. J Crit Care. 2023;78:154384. DOI: 10.1016/j.jcrc.2023.154384. PMID: 37499381.

62. Chattopadhyay S, Roy AK, Saha D. Assessment of histopathological changes in the t hyroid gland of fatal burn patients: a cross-sectional study. Burns Open. 2022;6(4):164-7. DOI: 10.1016/j.burnso.2022.08.001.

63. Tiron OI. Features of morphological changes in the thyroid gland of white male rats 1 day after thermal trauma of the skin on the background of the introduction of 0.9 % NaCl solution. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2019;(37):55-9. DOI: 10.31393/bba37-2019-09.

64. Ajjan RA, Watson PF, Weetman AP. Cytokines and thyroid function. Adv Neuroimmunol. 1996;6(4):359-86. DOI: 10.1016/s0960-5428(97)00027-7. PMID: 9183517.

65. Guo Q, Wu Y, Hou Y, Liu Y, Liu T, Zhang H, et al. Cytokine Secretion and Pyroptosis of Thyroid Follicular Cells Mediated by Enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 Inflammasomes Are Associated with Autoimmune Thyroiditis. Front Immunol. 2018;9:1197. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01197. PMID: 29915579.

66. Bretz JD, Mezosi E, Giordano TJ, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR Jr. Inflammatory cytokine regulation of TRAIL-mediated apoptosis in thyroid epithelial cells. Cell Death Differ. 2002;9(3):274-86. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400965. PMID: 11859412.

67. Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Patrizio A, Balestri E, et al. Thyroid Autoimmunity and SARS-CoV-2 Infection. J Clin Med. 2023;12(19):6365. DOI: 10.3390/jcm12196365. PMID: 37835009.

68. Stolc V. Stimulation of iodoproteins and thyroxine formation in human leukocytes by phagocytosis. Biochem Biophys Res Commun. 1971;45(1):159-66. DOI: 10.1016/0006-291x(71)90064-7. PMID: 5139919.

69. 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.

70. Stolc V. Regulation of iodine metabolism in human leukocytes by adenosine 3',5'-monophosphate. Biochim Biophys Acta. 1972;264(2):285-8. DOI: 10.1016/0304-4165(72)90292-9. PMID: 4338623.

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

71. Praveen NS, Modi KD, Sethi BK, Murthy JMK, Reddy PK, Kandula S. Study of non-thyroidal illness syndrome and its recovery in critically ill patients at a tertiary care centre in South India. Indian J Endocrinol Metab. 2023;27(1):50-5. DOI: 10.4103/ijem.ijem_349_22. PMID: 37215271.

72. Mebis L, Van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. Neth J Med. 2009;67(10):332-40. PMID: 19915227.

73. Klebanoff SJ, Green WL. Degradation of thyroid hormones by phagocytosing human leukocytes. J Clin Invest. 1973;52(1):60-72. DOI: 10.1172/JCI107174. PMID: 4629909.

74. Woeber KA, Ingbar SH. Metabolism of L-thyroxine by phagocytosing human leukocytes. J Clin Invest. 1973;52(8):1796-803. DOI: 10.1172/JCI107361. PMID: 4719661.

75. Woeber KA, Doherty GF, Ingbar SH. Stimulation by phagocytosis of the deiodination of L-thyroxine in human leukocytes. Science. 1972;176(4038):1039-41. DOI: 10.1126/science.176.4038.1039. PMID: 5033182.

76. Woeber KA. Influence of superoxide dismutase and catalase on the stimulation by phagocytosis of L-thyroxine and L-triiodothyronine deiodination in the human leukocyte. Endocrinology. 1976;99(3):887-90. DOI: 10.1210/endo-99-3-887. PMID: 954676.

77. Burger AG, Engler D, Buergi U, Weissel M, Steiger G, Ingbar SH, et al. 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.

78. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: contribution to the microbicidal activity of intact leukocytes. Science. 1970;169(3950):1095-7. DOI: 10.1126/science.169.3950.1095. PMID: 4988715.

79. Klebanoff SJ. Iodination of bacteria: a bactericidal mechanism. J Exp Med. 1967;126(6):1063-78. DOI: 10.1084/jem.126.6.1063. PMID: 4964565.

80. Kubota K, Uchimura H, Mitsuhashi T, Chiu SC, Kuzuya N, Ito K, Nagataki S. Peroxidatic degradation and ether link cleavage of thyroxine in a particulate fraction of human thyroid. Life Sci. 1985;36(11):1033-9. DOI: 10.1016/0024-3205(85)90488-6. PMID: 3974405.

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

82. van der Spek AH, Surovtseva OV, Jim KK, van Oudenaren A, Brouwer MC, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Regulation of intracellular triiodothyronine is essential for optimal macrophage function. Endocrinology. 2018;159(5):2241-52. DOI: 10.1210/en.2018-00053. PMID: 29648626.

83. Kwakkel GJ. Understanding the non-thyroidal illness syndrome from in vivo and in vitro studies [dissertation]. Amsterdam, NL; University of Amsterdam Universiteit van Amsterdam; 2010.

84. Oliveira TC, Braun AC, Dornelles RPD, Moreira Breit MM, Abib JB, Thomazini LCD, et al. Induction of type 2 and 3 deiodinase in the blood cells of critically ill patients. Endocr Connect. 2025;14(4):e240677. DOI: 10.1530/EC-24-0677. PMID: 40020045.

85. Thomas DC. The phagocyte respiratory burst: historical perspectives and recent advances. Immunol Lett. 2017;192:88-96. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.08.016. PMID: 28864335.

86. O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. Nat Rev Immunol. 2016;16(9):553-65. DOI: 10.1038/nri.2016.70. PMID: 27396447.

87. Kelly B, O'Neill LAJ. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. Cell Res. 2015;25(7):771-84. DOI: 10.1038/cr.2015.68. PMID: 26045163.

88. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system – where we stand and why we need to know about it. Endocr Connect. 2022;186(5):R65-77. DOI: 10.1530/EC-22-0084. PMID: 35175936.

89. Montesinos MM, Pellizas CG. Thyroid hormone action on innate immunity. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:350. DOI: 10.3389/fendo.2019.00350. PMID: 31156523.

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

Biletska O.M., Garyachiy Ye.V., Hurbych O.S.

ADAPTIVE ROLE OF THE THYROID SYSTEM IN LOW TRIIODOTHYRONINE SYNDROME: IMMUNOMETABOLIC MECHANISMS, CLINICAL SIGNIFICANCE AND REHABILITATION PERSPECTIVES (LITERATURE REVIEW, PART 2)

Background. Low triiodothyronine syndrome (LT_3S) is a common manifestation of severe non-thyroidal conditions (trauma, infections, ischemic and oncological processes) associated with a systemic inflammatory response dominated by innate immune mechanisms, particularly phagocytosis. Traditionally regarded as an energy-conserving mechanism, it is now understood to reflect adaptive changes in thyroid metabolism related to immune regulation, prompting a reassessment of its clinical significance.

Aim. To systematize current knowledge on the pathophysiological mechanisms of adaptive changes in the thyroid system in non-thyroidal conditions with systemic inflammation and their clinical significance.

Materials and Methods. The study employed systematic analysis and bibliosemantic synthesis of scientific sources. The review is based on publications from 2015–2025 indexed in PubMed, Scopus, ScienceDirect, EMBASE, MEDLINE, the Cochrane Library, and Google Scholar. Peer-reviewed review, clinical, and experimental studies in Ukrainian and English were included. The study was conducted as a private initiative of the authors, without grant support and state registration of the scientific topic.

Research Ethics. Only publications meeting current bioethical standards were included.

Results. Alterations in thyroid metabolism in non-thyroidal conditions with systemic inflammation should be interpreted not only as an energy-conserving response but as an immune-mediated adaptive remodeling. These changes redistribute energy and micronutrients toward innate immune cells, particularly phagocytes, and clinically manifest as LT_3S. From a systems perspective, they correspond to the concept of a functional dominant. However, there is no unified clinical consensus regarding their therapeutic correction.

Conclusions. LT_3S should be considered a clinical and laboratory manifestation of adaptive changes in thyroid metabolism in non-thyroidal conditions with systemic inflammation. These changes are immune-mediated and aimed at supporting the functional activity of innate immune cells. The lack of consistent correction strategies underscores the need for further research and integration of these concepts into a unified pathophysiological model.

Keywords: *rehabilitation medicine, non-thyroidal illness, thyroid hormones, thyroxine, cytokines, phagocytosis.*

Надійшла 03.09.2025
Прийнята до опублікування 29.12.2025
Опублікована 31.12.2025

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

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.

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.

Гурбич Олександр Сергійович – викладач 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: os.hurbych@knmu.edu.ua
ORCID: 0009-0009-8122-8827.