

**Е.А. Трошина, Е.С. Сеньюшкина\***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Минздрава России, Москва, Россия

# ПРЯМЫЕ И ОПОСРЕДОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИЙОДТИРОНИНА

**E.A. Troshina, E.S. Senyushkina\***

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine

### Резюме

Трийодтиронин ( $T_3$ , 3,5,3'-L-трийодтиронин) — гормон щитовидной железы, секреция которого осуществляется непосредственно как самой железой (в меньшей степени), так и вне ее (основное количество; в результате периферического дейодирования тироксина ( $T_4$ )). Проникая в ядра клеток,  $T_3$  взаимодействует со специфическими ядерными рецепторами тканей-мишеней, что определяет его биологическую активность. Данное взаимодействие приводит к активации транскрипции ряда генов.

В гипотиреозе и периферических тканях действие тиреоидных гормонов модулируется локальными дейодиназами, превращающими  $T_4$  в более активный  $T_3$ , молекулярные эффекты которого в отдельных тканях зависят от подтипов рецепторов  $T_3$  и их взаимодействия с другими лигандами, коактиваторами и корепрессорами, а также от активации или репрессии специфических генов.

Причиной недостаточной продукции  $T_3$  является, прежде всего, дефицит йода в питании, реже — дефект генов, кодирующих белки, которые участвуют в биосинтезе  $T_3$ . В результате низкого поступления йодида в организм срабатывает так называемый адаптационный механизм, заключающийся в увеличении доли синтезируемого  $T_3$ , что повышает метаболическую эффективность тиреоидных гормонов. При недостаточности в диете такого микроэлемента как селен, снижается превращение  $T_4$  в  $T_3$ .

Гормоны щитовидной железы играют жизненно важную роль в регуляции гомеостаза и скорости метаболизма клеток и тканей человека и млекопитающих. Они необходимы для физического и умственного развития. Недостаточная их выработка на этапе формирования внутренних органов плода и в детском возрасте может привести к различным патологиям, прежде всего к патологии центральной нервной системы, и, как следствие, к задержке роста и умственной отсталости. Во взрослом возрасте гипотиреоз приводит к снижению метаболизма, ухудшению памяти, депрессивным расстройствам, нарушению фертильности. Множество дискуссий и неоднозначных заключений получено в отношении комбинированных препаратов (левотироксин натрия + лиотиронин) для лечения гипотиреоза. В данной статье будут рассмотрены метаболические эффекты  $T_3$ , гормона щитовидной железы, обладающего наибольшей активностью.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, трийодтиронин, изоформы трийодтиронина

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий, как основа профилактики осложнений и персонализации лечения». Рег. № АААА-А20-120011790180-4.

Статья получена 15.05.2020 г.

Принята к публикации 06.07.2020 г.

**Для цитирования:** Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. ПРЯМЫЕ И ОПОСРЕДОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИЙОДТИРОНИНА. Архив внутренней медицины. 2020; 10(4): 262-271. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271

### Abstract

Triiodothyronine ( $T_3$ , 3,5,3'-L-triiodothyronine) is a thyroid hormone (thyroid), the secretion of which is carried out directly both by the gland (to a lesser extent) and outside it (the main amount; as a result of peripheral deiodination of thyroxine ( $T_4$ )). Getting into the nuclei of cells,  $T_3$  interacts with specific nuclear receptors of target tissues, which determines its biological activity. This interaction leads to the activation of transcription of a number of genes.

\*Контакты: Евгения Семеновна Сеньюшкина, e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

\*Contacts: Evgeniya S. Senyushkina, e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>

In the pituitary gland and peripheral tissues, the action of thyroid hormones is modulated by local deiodinases, which convert  $T_4$  to more active  $T_3$ , the molecular effects of which in individual tissues depend on subtypes of  $T_3$  receptors and their interaction with other ligands, coactivators and corepressors, as well as on the activation or repression of specific genes.

The reason for the lack of  $T_3$  production is primarily a deficiency of iodine in the diet, less often, a defect in the genes encoding the proteins that are involved in  $T_3$  biosynthesis. As a result of the low intake of iodide in the body, the so-called adaptive mechanism is activated, which consists in increasing the proportion of synthesized  $T_3$ , which increases the metabolic efficiency of thyroid hormones. With a deficiency in the diet of such a trace element as selenium, the conversion of  $T_4$  to  $T_3$  is reduced.

Thyroid hormones play a vital role in the regulation of homeostasis and the metabolic rate of cells and tissues of humans and mammals. They are necessary for physical and mental development. Their insufficient production at the stage of formation of the internal organs of the fetus and in childhood can lead to various pathologies, primarily to pathology of the central nervous system, and as a result, growth retardation and mental retardation. In adulthood, hypothyroidism leads to a decrease in metabolism, memory impairment, depressive disorders, impaired fertility. Many discussions and ambiguous conclusions have been obtained regarding combination drugs (sodium levothyroxine + lyothiron) for the treatment of hypothyroidism. This article will examine the metabolic effects of  $T_3$ , the thyroid hormone with the highest activity.

**Key words:** thyroid gland, triiodothyronine, triiodothyronine isoforms

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

Search and analytical work on the preparation of the manuscript was carried out as part of the state task «Epidemiological and molecular-cellular characteristics of tumor, autoimmune and iodine deficiency thyroidopathies as the basis for the prevention of complications and personalization of treatment». Reg. № AAAA-A20-120011790180-4.

Article received on 15.05.2020

Accepted for publication on 06.07.2020

**For citation:** Troshina E.A., Senyushkina E.S. Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 262-271. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271

ДИТ — дийодтирозин, МИТ — моноидтирозин, СН — сердечная недостаточность, СЭП — синдром эутиреоидной патологии, ТСГ — тироксин-связывающий глобулин,  $T_3$  — трийодтиронин,  $T_4$  — тироксин, ЩЖ — щитовидная железа,  $D_I$ ,  $D_{II}$ ,  $D_{III}$  — дейодиназы, GPX — глутатионпероксидаза,  $LT_3$  — лиотиронин,  $rT_3$  — реверсивный  $T_3$ , TНга — рецептор тиреоидных гормонов альфа, TНгб — рецептор тиреоидных гормонов бета, NCOR1 — корегулятор 1 ядерного рецептора

## История открытия гормонов щитовидной железы

В XX веке произошли важные открытия в области биохимии гормонов щитовидной железы (ЩЖ). В 1915 году американский биохимик Kendall E.C. выделил из ЩЖ гормон, названный тироксином ( $T_4$ ). Немного позднее, в 1927 году, Harington C.R. и Barger G. осуществили его синтез. Еще одним великим событием стало выделение и синтез трийодтиронина ( $T_3$ ) учеными Gross J. и Pitt-Rivers R. в 1953 году. В 1955 году Pitt-Rivers R. и её коллеги предположили, что  $T_3$  образуется *in vivo* в результате превращения  $T_4$ , но эта теория долгое время оставалась недоказанной.

В 1970 году Braverman L.E. et al. продемонстрировали превращение  $T_4$  в  $T_3$  у людей с отсутствием ЩЖ, а Anne Fausto-Sterling et al. выявили то же самое у здоровых людей. В течение последующего десятилетия методы определения  $T_4$  были усовершенствованы; специально разработанный радиоиммунный анализ позволил определить уровень реверсивного  $T_3$  (неактивного,  $rT_3$ ) и понять его физиологическую роль. В 1975 году Chopra D. et al. отметили взаимные изменения уровней  $T_3$  и  $rT_3$  при системных заболеваниях — при соматическом нетиреоидном заболевании уровни  $T_3$  снижаются, уровни  $rT_3$  повышаются.

В 1977 году Burman K.D. et al. разработали радиоиммунный анализ для определения  $rT_3$ , который подтвердил его присутствие в сыворотке крови здоровых людей. Также было определено, что уровни  $rT_3$  снижены у пациентов с гипотиреозом на фоне приема минимальных суточных доз левотироксина натрия. И наоборот, уровни  $rT_3$  были высокими у пациентов с гипертиреозом, получавших большие дозы левотироксина натрия. Конец 70-х годов ознаменовался всплеском интереса к метаболитам  $T_3$ , включая разработку радиоиммунного анализа для 3,3'-дийодтиронина (3-3' $T_2$ ) [1].

## Биосинтез и метаболизм $T_3$

$T_3$  образуется в результате соединения молекул дийодтирозина (ДИТ) и моноидтирозина (МИТ), далее происходит его накопление внутри фолликула в виде коллоида.  $T_3$  секретируется при резорбции коллоида под влиянием протеолитических ферментов, в результате образуются МИТ, ДИТ и  $T_3$ , который поступает в кровотока [2]. ЩЖ вырабатывает не более 20% циркулирующего  $T_3$  в организме человека. Остальная его часть и  $rT_3$  (95-98%) получены из периферической конверсии  $T_4$  посредством дейодирования [1].  $T_3$  активнее  $T_4$  по своему действию примерно в 5 раз. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ )  $T_3$

составляет 1-2 дня. При нарушении образования  $T_3$  из  $T_4$  возрастает уровень  $rT_3$  [2].

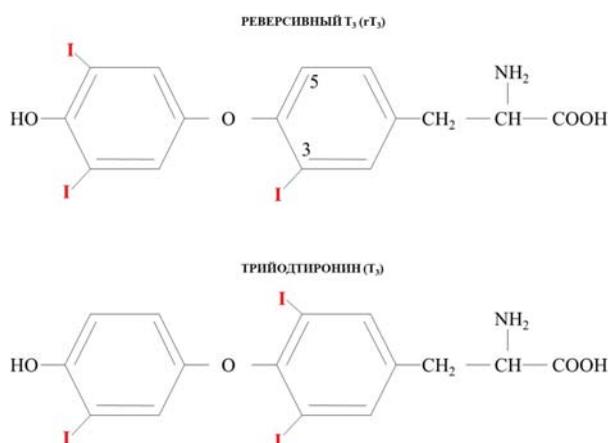
Около 40%  $T_4$  метаболизируется с образованием  $T_3$  и  $rT_3$  (рис. 1) [2].

Молекула  $T_4$  имеет четыре атома йода, при потере одного из которых, образуется  $T_3$  или  $rT_3$ , в зависимости от того, какой атом йода теряется. Отщепление йода из позиции 5' на его внешнем кольце приводит к образованию  $T_3$  — самого активного гормона ЩЖ, вырабатываемого со скоростью 30-40 мкг в день. Напротив, когда  $T_4$  теряет атом йода из положения 5 на его внутреннем кольце, образуется  $rT_3$  со скоростью, немного меньшей, чем у  $T_3$ , от 28 до 40 мкг в день.  $rT_3$  неактивен. Как  $T_3$ , так и  $rT_3$  могут отдавать больше атомов йода, образуя, в свою очередь, различные изомеры  $T_2$ ,  $T_1$  и, в конечном итоге,  $T_0$ . Другие пути метаболизма гормонов ЩЖ включают глюкуронидацию, сульфатирование, окислительное дезаминирование и расщепление эфирной связи [4].

Реакции образования  $T_3$  катализируются тремя типами ферментов (дейодиназами):

$D_I$  — участвует в дейодировании внутреннего и внешнего кольца  $T_4$ , поставляет периферическим тканям  $T_3$ . Данный фермент обеспечивает образование основного количества  $T_3$  в плазме, превращая  $T_4$  в активный гормон  $T_3$ , а также дезактивирует их; локализуется в основном в печени, почках, ЩЖ и гипофизе, в меньшем количестве — в центральной нервной системе [4, 3].

$D_{II}$  — катализирует превращение  $T_4$  в  $T_3$ , действуя исключительно на наружное кольцо тиреоидных гормонов, относится к эссенциальным ферментам.  $D_{II}$  обеспечивает постоянную концентрацию внутриклеточного  $T_3$ ; синтезируется в центральной нервной системе, гипофизе, бурой жировой ткани, ЩЖ, плаценте, скелетных мышцах и сердце [4, 4].



**Рисунок 1.** Формы трийодтиронина (Адаптировано из Трошина Е.А., 2012)

**Figure 1.** Forms of triiodothyronine (Adapted from Troshina E.A., 2012)

$D_{III}$  — отвечает за преобразование  $T_4$  в  $rT_3$ , дезактивирует  $T_3$  и  $T_4$ , катализируя отщепление йода от внутреннего кольца. В результате образуется неактивная форма — 3,3'-дйодтиронин. Синтез  $D_{III}$  происходит в центральной нервной системе, коже, гемангиомах, печени плода, плаценте и тканях плода [4, 3].

Плазменная концентрация свободного  $T_3$  относительно постоянна; однако его концентрация в тканях варьирует в зависимости от количества переносимого гормона и активности локальных дейодиназ. Эффект  $T_3$  зависит от продолжительности связывания его с ядерным рецептором и от количества рецепторов. В этих условиях дейодиназы играют важную роль в поддержании тканевой и клеточной концентраций гормонов ЩЖ, передача сигналов которыми может изменяться независимо от их сывороточных концентраций. Например, в центральной нервной системе выработка  $T_3$  под действием локальной  $D_{II}$  исключительно важна для поддержания гомеостаза  $T_3$ . По данным Maia A.L. et al. (2011) важную роль в поддержании  $T_3$  в плазме крови играет  $D_{II}$ , экспрессирующаяся в ЩЖ человека [4-3]. Существует предположение, что повышение экспрессии  $D_{II}$  в увеличенной ЩЖ приводит к относительно высокому уровню циркулирующего  $T_3$  при некоторых заболеваниях ЩЖ, таких как синдром Маккьюна-Олбрайта,  $T_3$ -тиреотоксикоз болезни Грейвса, аномалии гена тиреоглобулина. Дейодиназы также модулируют тканеспецифичные концентрации  $T_3$  в ответ на дефицит йода и изменения в функции ЩЖ. В развивающемся головном мозге  $D_{II}$  локально превращает  $T_4$  в  $T_3$ . При дефиците йода и гипотиреозе активность тканевой  $D_{II}$ , особенно в ткани головного мозга, повышается и, как следствие, локально увеличивается превращение  $T_4$  в  $T_3$  [4]. При гипертиреозе избыточная экспрессия  $D_I$  способствует относительному избытку продукции  $T_3$ , в то время как активация  $D_{III}$  в головном мозге защищает центральную нервную систему от чрезмерного количества гормонов ЩЖ.  $D_{III}$  является основным физиологическим инактиватором гормонов ЩЖ и играет главную роль в защите тканей от их избытка. Данный механизм имеет решающее значение для развития плода и объясняет высокую экспрессию  $D_{III}$  в плаценте и тканях плода человека. Уровни  $D_{II}$  и  $D_{III}$  регулируют доступность  $T_3$  во время развития головного мозга. В тканях взрослого человека важность  $D_{III}$  в регуляции гомеостаза гормонов ЩЖ становится очевидной при определенных патофизиологических состояниях, таких как нетиреоидные заболевания и недостаточное питание. Всякий раз, когда снижение метаболизма является «гомеостатически желательным», например, у реанимационных больных или во время голодания, образование  $T_3$  уменьшается и увеличивается образование  $rT_3$ , [4, 4, 5].  $D_{III}$  также активируется при гипоксии плода во время родов [6].

## Транспорт $T_3$

Основная часть  $T_3$  циркулирует в связанном с белками плазмы виде (общий  $T_3$ ), и только лишь 0,4% составляет свободный (несвязанный)  $T_3$ , который проникает в клетки-мишени [7].

Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), транстиретин и альбумин являются главными транспортными белками.

При недостаточности ТСГ концентрация общего  $T_3$  снижается, однако содержание свободного  $T_3$  остается нормальным. Причинами нарушения связывания гормона с белком могут быть: врожденные дефекты синтеза ТСГ, прием ряда лекарственных препаратов (андрогены, глюкокортикоиды, даназол, L-аспарагиназа), некоторые физиологические и патологические состояния (большинство системных заболеваний).

Причинами избытка ТСГ являются: врожденные аномалии, беременность, эстроген-секретирующие опухоли, терапия эстрогенами, 5-фтор-урацил. Плазменная концентрация ТСГ и уровень общего  $T_3$  в этом случае повышаются.

Транстиретин обладает меньшим, по сравнению с  $T_4$ , сродством к  $T_3$ .

Альбумин имеет наименьшую из вышеперечисленных белков степень связывания с  $T_3$ , но в силу своей высокой концентрации связывает около 15% гормона в плазме. Благодаря быстрой диссоциации комплекса «белок-гормон» альбумин является основным источником свободного  $T_3$ . При почечной недостаточности или циррозе печени, сопровождающихся гипоальбуминемией, уровни общего  $T_3$  понижены, но содержание свободного  $T_3$  остается нормальным [7].

## Диагностическое значение общего $T_3$ и свободного $T_3$

Общий  $T_3$  имеет диагностическое значение только в тех случаях, когда связывающая способность белков остается постоянной. Такое постоянство изменяется при приеме некоторых лекарственных препаратов, а также во время тяжелых общих (нетиреоидных) заболеваний. Таким образом, более показательным является определение свободной фракции  $T_3$ .

Уровень общего  $T_3$  коррелирует с содержанием общего  $T_4$  в большинстве клинических случаев. Определение общего  $T_3$  наиболее целесообразно при тиреотоксикозе, так как в ряде случаев общий  $T_4$  существенно не изменяется, а концентрация общего  $T_3$  в сыворотке резко возрастает, что позволяет рассматривать последний как более адекватный, объективный критерий. В частности, при отсутствии нарушения связывающей способности ТСГ и нормальном уровне общего  $T_3$  наличие тиреотоксикоза практически исключается.

У пациентов с миеломой, продуцирующей большое количество иммуноглобулина G, и при тяжелых за-

болеваниях печени отмечается ложное повышение общего  $T_3$ . Снижение уровня общего  $T_3$  возможно после различных хирургических вмешательств, при хронических и острых соматических заболеваниях (например, сахарный диабет; ВИЧ-инфекция; инфаркт миокарда; цирроз печени; анорексия; сепсис; нефротический синдром и др.).

При проведении диагностики возможных нарушений функции ЩЖ определение одного лишь общего  $T_3$  недостаточно, особенно при гипотиреозе, когда у некоторых пациентов уровень общего  $T_3$  находится в пределах референсных значений.

Показаниями к определению уровней общего и свободного  $T_3$  являются: дифференциальная диагностика  $T_3$  тиреотоксикоза; начальная стадия гиперфункции ЩЖ, в частности, при наличии функциональной автономии; рецидив тиреотоксикоза, симптоматическое повышение уровня  $T_3$ ; медикаментозный тиреотоксикоз [8].

## Реверсивный $T_3$

Реверсивный трийодтиронин (3,3',5'-трийодтиронин, реверсивный  $T_3$  или  $rT_3$ ) является изомером  $T_3$ , однако из-за его неспособности связывать ядерные рецепторы тиреоидных гормонов его обычно считают биологически неактивным. Реверсивный  $T_3$  подавляет действие ядерного  $T_3$  благодаря своей способности уменьшать превращение  $T_4$  в  $T_3$  в экспрессирующих  $D_{II}$  тканях, таких как головной мозг. По данным Rastogi L., et al. (2018)  $rT_3$  оказывает нейротекторное действие в условиях *in vivo* и *in vitro* во время ишемического реперфузионного повреждения [9]. При тяжелых общих заболеваниях уровень  $rT_3$  может быстро возрастать, что также может наблюдаться у новорожденных, при печеночной недостаточности, после приема ряда лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, кортикостероиды, антиаритмические препараты) [8]. Оксидативный стресс, апоптоз и воспаление являются основными медиаторами повреждения тканей при инсульте. Отмечено, что  $rT_3$  снижает индукцию оксидативного стресса и передачу апоптотических сигналов после ишемического инсульта [9]. По данным Salazar P., et al. (2019) пациенты с болезнью Альцгеймера имеют высокие уровни  $rT_3$  и повышенное соотношение  $rT_3$  к  $T_4$  в спинномозговой жидкости при нормальном уровне тиреоидных гормонов в сыворотке крови.  $T_3$  подавляет транскрипционную активность гена белка-предшественника  $\beta$ -амилоида (APP) — важного фактора риска развития болезни Альцгеймера [10]. Определение уровня  $rT_3$  в сыворотке крови в целом не оказалось клинически значимым для диагностики гипотиреоза у пациентов, имеющих системные заболевания. В ретроспективном исследовании Burmeister L.A. (1995) показано, что, соматическая нетиреоидная патология усложняет интерпретацию функциональных тестов ЩЖ, и измерение  $rT_3$

**Таблица 1.** Изменения уровня гормонов щитовидной железы в зависимости от тяжести системного заболевания  
**Table 1.** Changes in the level of thyroid hormones depending on the severity of systemic disease

Тяжесть заболевания / Severity of disease	ТТГ / TSH	Общий Т <sub>3</sub> / Total T <sub>3</sub>	Свободный Т <sub>4</sub> / Free T <sub>4</sub>	Реверсивный Т <sub>3</sub> / Reverse T <sub>3</sub>	Вероятная причина / Probable cause
легкая / mild	нет изменений / no changes	несколько снижен / slightly decreased	нет изменений / no changes	несколько повышен / slightly increased	несколько снижены D <sub>I</sub> , D <sub>II</sub> / D <sub>I</sub> , D <sub>II</sub> slightly decreased
умеренная / moderate	нет изменений или несколько снижен / no changes or slightly decreased	снижен / decreased	нет изменений или умеренно повышен или снижен / no changes or moderately increased or decreased	повышен / increased	снижение D <sub>I</sub> , D <sub>II</sub> , возможно, слегка увеличение D <sub>III</sub> / D <sub>I</sub> , D <sub>II</sub> decreased; slightly increased D <sub>III</sub> is possible
тяжелая / severe	снижен / decreased	значительно снижен / significantly decreased	несколько снижен / slightly decreased	несколько повышен / slightly increased	снижение D <sub>I</sub> , D <sub>II</sub> , возможно, слегка увеличение D <sub>III</sub> / D <sub>I</sub> , D <sub>II</sub> decreased; slightly increased D <sub>III</sub> is possible
восстановление / recovery	несколько повышен / slightly increased	несколько снижен / slightly decreased	несколько снижен / slightly decreased	несколько повышен / slightly increased	неизвестна / unknown

**Примечание:** ТТГ — тиреотропный гормон; общий Т<sub>3</sub> — общий трийодтиронин; свободный Т<sub>4</sub> — свободный тироксин; реверсивный Т<sub>3</sub> — реверсивный трийодтиронин  
**Note:** TSH — thyroid-stimulating hormone; total T<sub>3</sub> — total triiodothyronine; free T<sub>4</sub> — free thyroxine; reverse T<sub>3</sub> — reverse triiodothyronine

в сыворотке не позволяет надежно отличить больного с гипотиреозом от больного с эутиреозом. По мнению Burmeister L.A. для постановки диагноза необходима оценка клинических симптомов, определение свободного Т<sub>4</sub>, тиреотропного гормона (ТТГ) и наблюдение за пациентами [4]. Лишь немногие клинические ситуации требуют измерения  $rT_3$ . Его определение возможно для дифференциальной диагностики между гипотиреозом и синдромом эутиреоидной патологии:  $rT_3$  всегда следует анализировать в сочетании с ТТГ, свободным Т<sub>3</sub> и свободным Т<sub>4</sub> с учетом клинической картины. В таблице 1 показано изменение уровня гормонов ЩЖ в зависимости от тяжести системного заболевания (по мере прогрессирования нетиреоидной патологии отмечаются более выраженные изменения функции ЩЖ, при этом тяжесть заболевания обозначается условно; в конечном счете все зависит от исходного и основного заболевания). В амбулаторных условиях, полезность определения  $rT_3$  является спорной. В отделениях интенсивной терапии иногда бывает сложно провести дифференциальную диагностику между гипотиреозом и синдромом нетиреоидных заболеваний. Уровень  $rT_3$  может быть низким, нормальным или высоким независимо от функции ЩЖ. Кроме того, эндогенные изменения в оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа могут быть дополнительно осложнены приемом лекарственных препаратов, обычно используемых в отделениях интенсивной терапии, таких как дофамин и глюкокортикоиды. Изменения функции ЩЖ следует оценивать с учетом клинической картины заболевания. Но, независимо от уровня Т<sub>3</sub>, заместительная терапия гормонами ЩЖ не должна назначаться без учета общего клинического статуса пациента; контролируемые исследования не показали, что такая терапия приносит пользу [4]. При не-

тяжелых нетиреоидных соматических заболеваниях концентрации как свободного Т<sub>3</sub>, так и ТТГ могут быть низкими. Нередко у пациентов выявляются отклонения уровня  $rT_3$  сыворотки крови несмотря на то, что уровень ТТГ находится в пределах референсных значений. Таким образом, нет никакого смысла определять  $rT_3$ . Единственным тестом, релевантным для того, чтобы инициировать или провести коррекцию терапии левотиросином натрия, является измерение ТТГ. Если принимается решение о назначении заместительной терапии на основании определения лишь  $rT_3$ , всегда следует помнить о возможной передозировке препарата, что может привести к состоянию субклинического или даже клинического тиреотоксикоза. Открытие молекулярных механизмов, приводящих к реактивации D<sub>III</sub> при различных заболеваниях, например, при ВИЧ-инфекции, хронической сердечной недостаточности (ХСН), анорексии, в настоящее время является важной областью исследований [4].

## Влияние тиреоидных гормонов на развитие центральной нервной системы

Физиологические концентрации тиреоидных гормонов в тканях головного мозга очень важны для пре- и постнатального развития и регуляции важнейших клеточных механизмов. Гипотиреоз у беременных женщин значительно увеличивает риск развития аутизма у ребёнка, а низкие перинатальные уровни тиреоидных гормонов связаны со стойкими когнитивными нарушениями и дефицитом внимания. Биосинтез Т<sub>4</sub>, его превращение в Т<sub>3</sub> и актива-

ция рецепторов гормонов ЩЖ являются жизненно важными процессами, необходимыми для нормального развития головного мозга.

В развивающемся головном мозге плода  $D_{II}$  локально превращает  $T_4$  в  $T_3$ .  $D_{III}$  отвечает за снижение клеточного уровня  $T_3$ .

Существует два типа рецепторов тиреоидных гормонов:  $TNR\alpha$  и  $TNR\beta$ .  $TNR\alpha$  широко экспрессируется в головном мозге,  $TNR\beta$  — преимущественно в подкорковых областях. Путем переменного сплайсинга образуется два варианта  $TNR\alpha$  —  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ .  $T_3$ -зависимая транскрипция опосредуется  $TNR\alpha 1$ .  $TNR\alpha 2$  не связывается с  $T_3$  и подавляет  $T_3$ -зависимую транскрипцию. Действие тиреоидных гормонов на этапах формирования и развития головного мозга может быть усилено или уменьшено посредством изменения уровней экспрессии  $TNR\alpha 1$  и  $TNR\alpha 2$ .

Транскрипционные корегуляторы (усилители/репрессоры) могут настраивать  $T_3$ -зависимую транскрипцию. Корегулятор 1 ядерного рецептора (NCOR1) особенно важен для регуляции действия тиреоидных гормонов *in vivo*. Коактиватор MED1 (медиатор транскрипционной субъединицы 1 РНК-полимеразы II) запускает  $T_3$ -зависимую транскрипцию, что может способствовать усилению эффектов тиреоидных гормонов и противодействию NCOR1. Локальная активация передачи сигналов тиреоидных гормонов достигается на ранней стадии развития и во время формирования головного мозга за счет повышения активности  $D_{III}$ ,  $TNR\alpha 1$  и MED1. Активация  $D_{III}$ ,  $TNR\alpha 2$  и NCOR1 при завершении формирования головного мозга может подавлять действие тиреоидных гормонов и изменения экспрессии генов.

Нарушение функции ЩЖ в раннем возрасте может оказывать большое влияние на опосредованную мозжечком моторную функцию. Гипотиреоз приводит к функциональным и структурным изменениям внутри мозжечка, гипшокампа, коры и подкорковых ядер. Неправильное формирование мозжечково-кортикальных связей приводит к развитию аутизма. Нормальное функционирование ЩЖ в перинатальный период очень важно для развития разнообразных форм поведения у позвоночных. По данным Törel Ergür A. (2012) перинатальные уровни тиреоидных гормонов являются основой формирования различных форм поведения у человека, грызунов, птиц и рыб [10, 11].

Для детей с врожденным гипотиреозом характерны когнитивные расстройства, нарушение устной речи и двигательной функции. Согласно исследованию Törel Ergür A. (2012) субклинический гипотиреоз у детей и подростков коррелирует с дефицитом внимания. В исследовании Resch U. (2002) было показано, что у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом низкие уровни тиреоидных гормонов связаны с развитием оксидативного стресса [10]. Механизмы, лежащие в основе, в настоящее время все ещё не изучены [40].

## $T_3$ и йододефицитные заболевания

Йод является важнейшим микроэлементом, необходимым для синтеза гормонов ЩЖ, которые регулируют метаболические процессы в большинстве клеток и играют ведущую роль в росте и развитии организма человека.

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) являются глобальной проблемой общественного здравоохранения, их профилактика прежде всего связана с предотвращением нарушения формирования головного мозга на этапе эмбрионального развития. Дополнительный прием препаратов йода на ранних сроках беременности и в период лактации позволяет устранить неблагоприятные последствия дефицита йода [11].

При тяжелом, длительном дефиците йода нарушается синтез и секреция тиреоидных гормонов. Дефицит йода и снижение продукции тиреоидных гормонов приводят к увеличению соотношения МИТ/ДИТ в тиреоглобулине и повышению секреторного ЩЖ  $T_3$ . Гипоталамо-гипофизарная система реагирует повышением уровня ТТГ, что сопровождается увеличением размеров ЩЖ. За счет данного компенсаторного механизма некоторое время гипотиреоз компенсируется. Крайне важно отметить, что у новорожденных и маленьких детей дефицит тиреоидных гормонов приводит к необратимым нарушениям нервной и других систем [11].

Помимо формирования центральной нервной системы (ЦНС), стоит отметить еще ряд важнейших функций  $T_3$ :

- $T_3$  регулирует развитие костных зон роста плода и линейный рост кости, а также отвечает за эндохондральную оксификацию и созревание эпифизарного центра кости после рождения. У взрослых  $T_3$  участвует в ремоделировании костной ткани и обеспечивает деградацию мукополисахаридов и фибронектина во внеклеточной соединительной ткани.
- $T_3$  стимулирует частоту дыхания в покое и минутную вентиляцию легких, посредством которых нормализуется концентрация кислорода в артериальной крови в качестве компенсации за увеличение скорости окисления.  $T_3$  также способствует доставке кислорода к тканям, имитируя выработку эритропоэтина и гемоглобина, а также обеспечивает абсорбцию фолата и кобаламина через желудочно-кишечный тракт [12].

## Синдром эутиреоидной патологии или гипотиреоз?

При ряде патологий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания печени (декомпенсированный цирроз), хроническая болезнь почек (ХБП), сепсис, психические заболевания (в том числе

пищевая депривация), травмы, ВИЧ-инфекция и др., у некоторых пациентов при отсутствии патологии ЩЖ выявляется низкий уровень  $T_3$ , низкий или нормальный уровень  $T_4$  и нормальный уровень ТТГ. Данные отклонения относят к так называемому синдрому эутиреоидной патологии (СЭП, синдром низкого  $T_3$ , синдром нетиреоидных заболеваний, синдром псевдодисфункции ЩЖ). Первые сообщения о нем появились примерно в 1976 году, когда методы определения  $tT_3$  не были широко доступны, однако, некоторые исследователи связывали синдром именно с высоким уровнем  $tT_3$ . В 1982 году Wartofsky L. и Burman K.D. исследовали нарушение функции ЩЖ у пациентов с тяжелыми системными заболеваниями и определили ряд факторов, которые могут изменить функцию ЩЖ, такие как возраст, стресс и различные лекарственные средства [4].

Для многих соматических заболеваний характерны изменения уровня гормонов ЩЖ, но клинические признаки дисфункции ЩЖ при этом отсутствуют. По мере лечения основного заболевания уровень тиреоидных гормонов восстанавливается. Степень выраженности изменений в содержании гормонов ЩЖ зависит от тяжести нетиреоидного заболевания. Данные отклонения являются адаптационной реакцией в ответ на патологические механизмы основного заболевания. СЭП связан с нарушением дейодирования  $T_4$  в печени, увеличением или уменьшением связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы, нарушением выработки ТТГ.

Относительно недавно была рассмотрена роль  $D_{III}$  в развитии СЭП.  $D_{III}$  обычно не определяемая в зрелых тканях, реактивируется в различных типах клеток в ответ на повреждение и отвечает за снижение уровня  $T_3$  в сыворотке. Гипоксия индуцирует активность  $D_{III}$  и матричной РНК *in vitro* и *in vivo*. В работе Wajner S.M., et al. (2011) обсуждается роль цитокинов при СЭП. Интерлейкин-6 снижает активность  $D_I$  и  $D_{II}$  и увеличивает активность  $D_{III}$  *in vitro* [4].

Важное значение в клинической практике имеет проведение дифференциального диагноза СЭП с истинной патологией ЩЖ. У пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, травматологическом отделении рутинное определение функции ЩЖ не рекомендуется [1, 2, 13, 14].

## Хроническая сердечная недостаточность и Синдром низкого $T_3$

Впервые предполагаемая связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и тиреопатиями была установлена более 200 лет назад английским врачом Parry С.Н., который описал больную с зобом и сердечбиением.

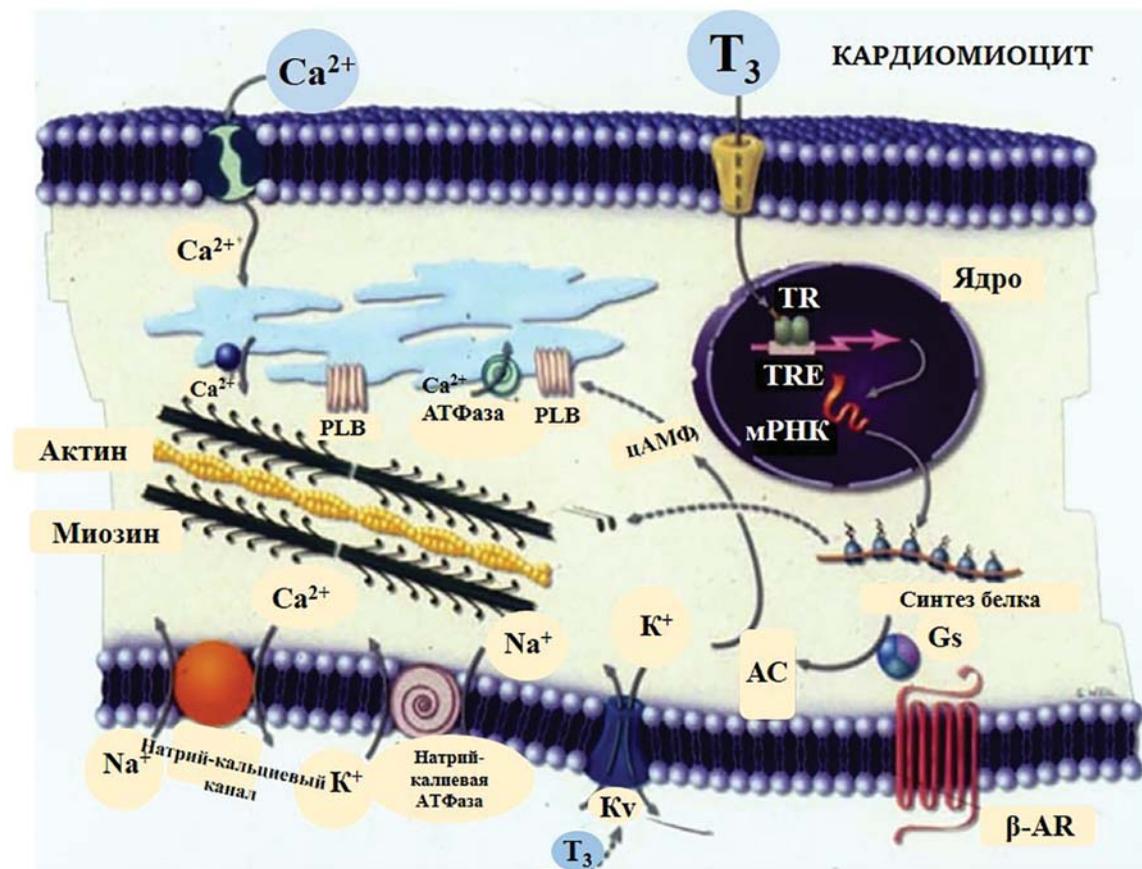
У многих пациентов с кардиальной патологией имеются нарушения функции ЩЖ (гипотиреоз, тирео-

токсикоз), однако часто недооцениваются и не учитываются клиницистами.

Описано множество как прямых, так и опосредованных эффектов тиреоидных гормонов на сердце и сосуды. В сердечной мышце не происходит конверсии  $T_4$  в  $T_3$ , следовательно, только  $T_3$  сыворотки крови оказывает действие на миокард. Основными транспортерами тиреоидных гормонов (в основном  $T_3$ ) в миоциты являются транспортеры монокарбоксилата: МСТ8 и МСТ10.  $T_3$  является важным регулятором экспрессии кардиальных генов, таких как гены, кодирующие сократительные белки, тяжелую цепь  $\alpha$ -миозина (МНС) и  $\beta$ -МНС, натриево-кальциевый обменник (NCX1), кальциевая АТФ-аза саркоплазматического ретикула (SERCA2),  $\beta$ -адренергический рецептор. Посредством данных механизмов происходит изменение сократительной функции сердца, цикличности кальция и диастолического расслабления миокарда.  $T_3$  увеличивает сократимость и снижает системное сосудистое сопротивление за счет расширения резистивных артериол на периферии. Таким образом,  $T_3$  действует непосредственно на сердце и сосудистую сеть и косвенно влияет на сердечно-сосудистую гемодинамику. На рисунке 2 показаны механизмы действия  $T_3$  на уровне клеток сердечной мышцы (кардиомиоцитов).

Известно несколько механизмов нарушения превращения  $T_4$  в  $T_3$ . Одним из них является снижение активности  $D_I$  и повышение экспрессии и активности  $D_{III}$ . Увеличение экспрессии гена  $D_{III}$  может возникнуть в результате гипоксии и воспаления. Существует предположение, что нарушение функции дейодиназы может быть связано с оксидативным стрессом и дефицитом селена (Se), что также наблюдается при сердечной недостаточности (СН).

Глутатионпероксидаза (GPX) – маркер защиты от оксидативного стресса. Уровни Se коррелируют с ферментативной активностью GPX. Дейодиназы и GPX относятся к селенсодержащим белкам, конкурирующим за захват Se. В таком случае дефицит Se может привести как к дефициту GPX, так и к снижению конверсии  $T_4$  в  $T_3$ . Согласно некоторым литературным источникам, данные закономерности могут быть вызваны тяжелой СН. С другой стороны, оксидативный стресс и так называемый синдром низкого  $T_3$  могут способствовать прогрессированию СН [15]. Синдром низкого  $T_3$ , сопровождающий СН, может вызывать множество нарушений. При недостатке гормонов ЩЖ может возникнуть снижение экспрессии гена  $\alpha$  ( $\alpha$ -МНС) тяжелой цепи миозина (МУН6), что приведет к ухудшению систолической функции сердца. Дефицит тиреоидных гормонов способствует снижению саркоплазматического/эндоплазматического ретикула кальциевой АТФазы2 (SERCa2) за счет подавления гена АТФ2А2. Тиреоидные гормоны активируют сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и серин/треонинпротеинкиназы (АКТ) посредством негеномного действия, индуцируя выработку эндотелиальной



**Рисунок 2.** Механизмы действия T<sub>3</sub> на кардиомиоцит. Под влиянием T<sub>3</sub> в клетке происходят как геномные, так и негеномные процессы. Геномные механизмы включают в себя связывание T<sub>3</sub> с рецепторами тиреоидных гормонов в сердечной мышце, которые регулируют транскрипцию определенных генов сердца. Негеномные процессы связаны с непрерывной модуляцией мембранных ионных каналов.

**Figure 2.** Mechanisms of T<sub>3</sub> action on the cardiomyocyte. T<sub>3</sub> is involved in both genomic and non-genomic processes in the cell. Genomic mechanisms include the binding of T<sub>3</sub> to thyroid hormone receptors in the heart muscle, which regulate the transcription of certain heart genes. Non-genomic processes are associated with continuous modulation of membrane ion channels.

**Примечание:** TR — рецепторы тиреоидных гормонов; TRE — ответная составляющая часть тиреоидных гормонов; Gs — гуанин-нуклеотид-связывающий белок; beta-AR — бета-адренорецептор; Kv — потенциал-зависимые калиевые каналы; AC — аденилатциклаза; PLB — гидрофобный фосфобелок саркоплазматического ретикулума сердечной мышцы (Адаптировано из Danzi S. et al., 2020 [17])

**Note:** TR — thyroid receptors; TRE — thyroid response element; Gs — guanine nucleotide binding protein; beta-AR — beta-adrenergic receptor; Kv — voltage-dependent potassium channels; AC — adenylate cyclase; PLB — hydrophobic phosphoprotein of the sarcoplasmic reticulum of heart muscle (Adapted from Danzi S. et al., 2020 [17])

оксида азота. Кроме того, оба гормона (особенно T<sub>3</sub>) оказывают прямое зависящее от их концентрации сосудорасширяющее действие. Низкий уровень гормонов может повлиять на функцию ионных каналов, что приведет к развитию аритмии. Дефицит тиреоидных гормонов имеет влияние на биогенез митохондрий сердечной мышцы [15]. Согласно некоторым исследованиям, синдром низкого T<sub>3</sub> является прогностическим предиктором смерти у пациентов с заболеваниями сердца. При этом низкие уровни T<sub>3</sub> связаны с тяжестью СН (чаще наблюдаются при III-IV функциональном классе по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)). Низкая концентрация свободного T<sub>3</sub> может иметь такое же прогностическое значение, как N-концевой пропептид натриуретического гормона (B-типа) (NT-proBNP) при хронической и острой

СН. Также интересен факт совпадения синдрома низкого T<sub>3</sub> и дефицита Se у пациентов с СН. В недавнем исследовании Fraszek-Jucha M., et al. (2019) было показано, что низкая концентрация свободного T<sub>3</sub> часто обнаруживается у пациентов с тяжелой СН (15,3%). В этом же исследовании выявлено значимое количество случаев дефицита Se (74,6%). Однако не доказана корреляционная зависимость между концентрацией Se и уровнем свободного T<sub>3</sub> [16]. В исследовании Pingitore A., et al. (2016) отмечено, что парентеральное внутривенное введение T<sub>3</sub> приводит к снижению частоты сердечных сокращений, увеличению диастолического объема левого желудочка и ударного объема, а также улучшению нейрогормонального профиля: снижению уровня норадреналина в плазме крови, NT-proBNP и альдостерона [15, 16].

## Синтетический трийодтиронин

Синтетический  $T_3$  (лиотиронин,  $LT_3$ ) относится к препаратам гормонов ЩЖ и применяется в качестве заместительной терапии различных форм гипотиреоза исключительно как экспериментальный метод лечения. В отличие от левотироксина натрия, прием лиотиронина способствует возникновению кратковременного медикаментозного тиреотоксикоза в связи с резким подъемом уровня  $T_3$  в крови. Согласно некоторым исследованиям [17, 18], комбинированные препараты (левотироксин натрия + лиотиронин) способствуют улучшению клинических симптомов гипотиреоза и показателей качества жизни пациентов. Однако данный вопрос по-прежнему остается спорным. Во многих исследованиях [14, 19-25] было показано, что комбинированная терапия (левотироксин натрия + лиотиронин) не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией левотироксином натрия. В настоящее время по заключению Европейской Тиреологической Ассоциации «комбинированная терапия должна рассматриваться исключительно как экспериментальный метод лечения» [26]. Общими ограничениями, связанными с применением  $LT_3$ , являются его короткий период полувыведения, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и нарушений минерально-костного обмена при гипертиреозе или передозировке препарата [27-30].

Согласно данным Hoermann R., et al. (2019) существует пролонгированная форма  $LT_3$  (с медленным высвобождением), имеющая лучшие фармакологические характеристики по сравнению с обычным  $LT_3$ . Однако, в настоящее время новая лекарственная форма недоступна ввиду отсутствия убедительных доказательств об эффективности препарата. Необходимо проведение масштабных рандомизированных контролируемых клинических испытаний, чтобы рекомендовать его использование в клинической практике [31-32].

## Заключение

$T_3$  является биологически активным гормоном ЩЖ. Основное его количество образуется путем превращения  $T_4$  в  $T_3$  в экстратиреоидных периферических тканях. В настоящее время известно несколько механизмов нарушения превращения  $T_4$  в  $T_3$ , которые связаны в большинстве случаев с дефицитом йода в питании, а также, вероятно, с дефицитом других микроэлементов, таких как селен и др. Причиной такого нарушения могут стать и тяжелые соматические нетиреоидные заболевания, что требует проведения дифференциальной диагностики с истинной патологией ЩЖ. Поддержание физиологической концентрации  $T_3$  является крайне важным в отношении предупреждения развития

и прогрессирования СН, формирования противомикробного и противоопухолевого иммунитета и ограничения возникновения аутоиммунного воспаления. По-прежнему представляет большой интерес назначение комбинированной терапии гипотиреоза — левотироксин натрия + лиотиронин. В большинстве проведенных исследований не выявлено преимуществ данной терапии по сравнению с терапией только левотироксином натрия. Однако, по данным некоторых исследований комбинированная терапия имеет существенно значимую эффективность в виде улучшения нейрокогнитивной функции и качества жизни в целом. Не исключено, что существуют отдельные категории пациентов, для которых комбинированная терапия наиболее предпочтительна, однако для обоснования данных выводов и формирования их доказательной основы необходимо проведение высококачественных масштабных клинических исследований.

### Вклад авторов рукописи в работу

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Трошина Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>):**

разработка концепции и дизайна исследования

**Сенюшкина Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>):**

сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

**Troshina E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>):**

development of the concept and design of the study

**Senyushkina E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>):**

data collection, analysis and interpretation; substantiation and writing of the manuscript

### Список литературы/ References:

- Gomes-Lima C., Burman K.D. Reverse T3 or perverse T3? Still puzzling after 40 years. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2018;85(6):450-5. doi: 10.3949/ccjm.85a.17079.
- Трошина Е.А. Зоб. М.: Медицинское информационное агентство. 2012; 334 с.  
Troshina E.A. Goiter. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenzstvo. 2012; 334 p. [In Russian].
- Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2018;14(4):192-205. doi: 10.14341/ket10157.  
Troshina E.A., Senyushkina E.S., Terekhova M.A. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):192-205. doi: 10.14341 / ket10157. [In Russian].
- Fraczek-Jucha M., Zbierska-Rubinkiewicz K., Kabat M. et al. Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency — undervalued

- players in advanced heart failure? A single center pilot study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):133. doi:10.1186/s12872-019-1118-z.
5. Batista G., Hensch T.K. Critical Period Regulation by Thyroid Hormones: Potential Mechanisms and Sex-Specific Aspects. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* April 2019; 12: 77. doi: 10.3389/fnmol.2019.00077.
6. Fan P., Luo C.Z., Tang N., et al. Advanced Maternal Age, Mode of Delivery, and Thyroid Hormone Levels in Chinese Newborns. *Frontiers in Endocrinology.* 2020; 10: 913. doi: 10.3389/fendo.2019.00913.
7. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2. М.: БИНОМ. 2018; 696 с. Gardner D., Shoback D. Basic & Clinical Endocrinology. Book 2. Moscow: BINOM. 2018; 696 p. [In Russian].
8. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Колесникова Г.С. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения. М.: Издательство «АдамантЪ». 2014; 230 с. Goncharov N.P., Katsiya G.V., Kolesnikova G.S. Key hormones in endocrinology and methods for their determination. M.: Publishing house «Adamant». 2014; 230 p. [In Russian].
9. Rastogi L., Godbole M.M., Sinha R.A. et al. Reverse triiodothyronine (rT3) attenuates ischemia-reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2018;506(3):597-603. doi:10.1016/j.bbrc.2018.10.031.
10. Salazar P., Cisternas P., Martinez M. et al. Hypothyroidism and Cognitive Disorders during Development and Adulthood: Implications in the Central Nervous System. *Molecular Neurobiology.* 2019;56(4):2952–63. doi:10.1007/s12035-018-1270-y.
11. Sevinc Odabasi Gunes, Ayca Torel Ergur, Fatma Nisanci Kilinc The Effect of Subclinical Hypothyroidism on Body Composition Parameters in Children. *Int J Clin Pract* 2020 May 27;e13554. doi: 10.1111/ijcp.13554.
12. Gebreegziabher T., Woltamo T., Thomas D.G. et al. Iodine supplementation of lactating women and assessment of infant visual information processing and maternal and infant thyroid function: A randomized trial. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223348. doi: 10.1371/journal.pone.0223348.
13. Armstrong M., Aziz N., Fingeret A. *Physiology, Thyroid Function.* StatPearls Publishing LLC. 2020; 10 p.
14. Clyde P.W., Harari A.E., Getka E.J. et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association.* 2003;290(22):2952–8. doi: 10.1001/jama.290.22.2952.
15. Fadeyev V.V., Morgunova T.B., Melnichenko G.A. et al. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones.* 2010;9(3):245–52. doi: 10.14310/horm.2002.1274.
16. Fraczek-Jucha M., Zbierska-Rubinkiewicz K., Kabat M., et al. Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency — undervalued players in advanced heart failure? A single center pilot study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):105. doi:10.1186/s12872-019-1076-5.
17. Danzi S., Klein I. Thyroid Abnormalities in Heart Failure. *Heart Failure Clinics.* 2020;16(1):1–9. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.002.
18. Noli L., Khorsandi S.E., Pyle A. et al. Effects of Thyroid Hormone on Mitochondria and Metabolism of Human Preimplantation Embryos. *Stem Cells.* 2020;38(3):369-81. doi: 10.1002/stem.3129.
19. Nygaard B., Jensen E.W., Kvetny J. et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *European Journal of Endocrinology.* 2009;161(6):895–902. doi: 10.1530/EJE-09-0542.
20. Bunevicius R., Kazanavicius G., Zalinkevicius R. et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine.* 1999; 340: 424–9. doi: 10.1056/NEJM199902113400603.
21. Appelhof B.C., Fliers E., Wekking E.M. et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005;90(5):2666–74. doi: 10.1210/jc.2004-2111.
22. Clyde P.W., Harari A.E., Getka E.J. et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association.* 2003;290(22):2952–8. doi: 10.1001/jama.290.22.2952.
23. Kaminski J., Miasaki F.Y., Paz-Filho G. et al. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine plus liothyronine: a randomized, double-blind, crossover study. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(6):562–72. doi: 10.1590/2359-3997000000192.
24. Rodriguez T., Lavis V.R., Meininger J.C. et al. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocrine Practice.* 2005;11(4):223–33. doi: 10.4158/EP.11.4.223.
25. Sawka A.M., Gerstein H.C., Marriott M.J. et al. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88(10):4551–5. doi: 10.1210/jc.2003-030139.
26. Wiersinga W.M., Duntas L., Fadeyev V. et al. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism *European Thyroid Journal.* 2012;1(2):55-71. doi: 10.1159/000339444.
27. Siegmund W., Spieker K., Weike A.I. et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology.* 2004;60(6):750–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02050.x.
28. Peterson S.J., Cappola A.R., Castro M.R. et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. *Thyroid.* 2018;28(6):707-21. doi: 10.1089/thy.2017.0681.
29. Jonklaas J., Tefera E., Shara N. Physician Choice of Hypothyroidism Therapy: Influence of Patient Characteristics. *Thyroid.* 2018;28(11):1416-24. doi: 10.1089/thy.2018.0325.
30. Jonklaas J., Tefera E., Shara N. Prescribing Therapy for Hypothyroidism: Influence of Physician Characteristics. *Thyroid.* 2019;29(1):44-52. doi: 10.3389/fendo.2019.00031
31. Goldman J.M., Line B.R., Aamodt R.L., et al. Influence of triiodothyronine withdrawal time on 131I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1980;50(4):734-9.
32. Hoermann R., Midgley JEM., Larisch R. et al., Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs in Context.* 2019 Aug; 13; 8: 212597. doi: 10.7573/dic.212597.