



DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.387-402>
УДК: 616.44-085.252:577.157.4

Застосування L-тироксину при лікуванні патологій щитоподібної залози та проблеми контролю терапії (огляд літератури)

Підченко Н. С., ORCID: 0000-0002-4751-3650, e-mail: nspidchenko@gmail.com
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

The use of L-thyroxine in the treatment of thyroid pathologies and problems of therapy control (literature review)

Pidchenko N. S., ORCID: 0000-0002-4751-3650, e-mail: nspidchenko@gmail.com
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

щитоподібна залоза, рак щитоподібної залози, гормони щитоподібної залози, тироксин, трийодтиронін, реверсивний трийодтиронін, L-тироксин.

Для цитування:

Підченко Н. С. Застосування L-тироксину при лікуванні патологій щитоподібної залози та проблеми контролю терапії (огляд літератури). *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. 28. № 4. С. 387–402. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.387-402>

Для кореспонденції:

Підченко Наталія Сергіївна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ радіології групи ядерної медицини;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: nspidchenko@gmail.com

© Підченко Н. С., 2020.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Захворювання щитоподібної залози є одними з найпоширеніших патологій у світі, зокрема гіпотиреоз, гіпертиреоз і рак щитоподібної залози. На сучасному етапі відзначається збільшення їх випадків. Щитоподібна залоза є надзвичайно важливим елементом для загального здоров'я людини, гормони якої необхідні для нормального функціонування всіх тканин в організмі.

Мета роботи. Систематизувати та узагальнити дані наукових досліджень стосовно значення гормонів ЩЗ (Т4, Т3 і rТ3) у розвитку гіпотиреозу, їх впливу на інгібування росту ракових клітин і цитотоксичних ефектів цих гормонів на клітини РЩЗ.

Матеріали та методи. Повнотекстові публікації, які були отримані внаслідок літературного пошуку у вітчизняних (е-каталог Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського) і закордонних базах даних (Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed) за період 2000–2020 рр.

Результати та їх обговорення. Незважаючи на ретельну вивченість функціонування ЩЗ, питання використання тиреоїдних гормонів і лабораторного моніторингу при лікуванні різної патології ЩЗ, до сьогодні залишається дискусійним. Зокрема це стосується використання комбінації LT4 + LT3 та ролі реверсивного Т3. Це обумовлено складною системою регуляції, яка залежить від багатьох чинників: гормонального гомеостазу, харчових чинників, фізіологічних умов та інше, які спільно підтримують нормальне функціонування ЩЗ. Монотерапія LT4 залишається стандартним методом замісної терапії, проте, згідно з рекомендаціями ЕТА, для окремих пацієнтів можливим є призначення комбінованої терапії LT4 + LT3 як експериментального підходу. Обговорюється питання використання тесту rТ3 як прогностичного/діагностичного індикатора для моніторингу терапії пацієнтів, які отримують терапію L-тироксину. Застосування L-тироксину як тиреотропної супресивної терапії при лікуванні раку щитоподібної залози вимагає ретельного коригування дози в залежності від стану здоров'я кожного пацієнта, ризику рецидиву, що вимагає моніторингу та динамічної переоцінки. Довгострокова супресивна терапія LT4 може впливати на обмін речовин, сприяючи зниженню маси тіла.

Висновки. З огляду на аналіз даних літератури, який охопив 20 років, на сьогодні монотерапія L-T4 є стандартною терапією хворих із гіпотиреозом. Комбіновану терапію LT4 + LT3 можна рекомендувати пацієнтам, які отримують лікування L-T4 зі скаргами, що характерні для гіпотиреозу, незважаючи на нормальні рівні ТТГ, за винятком інших хронічних та супутніх аутоімунних захворювань, які можуть бути їх причиною.

Keywords:

thyroid gland, thyroid cancer, thyroid hormones, thyroxine, triiodothyronine, reversible triiodothyronine, L-thyroxine.

For citation:

Pidchenko N. S. The use of L-thyroxine in the treatment of thyroid pathologies and problems of therapy control (literature review). *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;28(4): 387–402. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.387-402>

For correspondence:

Pidchenko Nataliia Serhiivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», the Research groups Radiology and Nuclear Medicine;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua

© *Pidchenko N. S.*, 2020.

ABSTRACT

Background. Thyroid disease is one of the most common pathologies in the world, which includes hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroid cancer. At the present, there is an increase in their cases. The thyroid gland is extremely important for the health of a person, thyroid hormones are necessary for the normal functioning of all tissues in the body.

Purpose. To structure and summarize scientific findings on the role of thyroid hormones (T4, T3 and rT3) in the development of hypothyroidism, their effect on inhibiting the growth of cancer cells and the cytotoxic effects of these hormones on thyroid cells.

Results and discussion. In spite of a careful study of thyroid function, the use of thyroid hormones and laboratory monitoring in the treatment of various thyroid pathologies remains debatable up to now. In particular, it concerns LT4 + LT3 combination and the role of reversible T3. This is due to a complex regulation system depending on many factors: hormonal homeostasis, nutritional factors, physiological conditions, etc., which together maintain appropriate thyroid functioning. LT4 monotherapy remains the standard method of replacement therapy, however, according to the ETA recommendations, it is possible for individual patients to prescribe combination therapy LT4 + LT3 as an experimental approach. The use of the rT3 test as a prognostic / diagnostic indicator for monitoring the therapy of patients receiving L-thyroxine therapy is discussed. The use of L-thyroxine as a thyrotropic suppressive therapy in the treatment of thyroid cancer requires careful dose adjustment depending on the health status of each patient, the risk of recurrence, which requires monitoring and dynamic reassessment. Long-term suppressive therapy of LT4 can affect metabolism, contributing to weight loss.

Conclusions. Given the analysis of the literature, which covered 20 years, today L-T4 monotherapy is the standard therapy for patients with hypothyroidism. LT4 + LT3 combination therapy can be recommended in patients receiving L-T4 treatment with complaints characteristic of hypothyroidism despite normal TSH levels, with the exception of other chronic and concomitant autoimmune diseases that may be the cause.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 12.06.2020	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 30.06.2020	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 26.11.2020
--	---	---

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана у межах науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю». Шифр НАМН 05.07. Номер державної реєстрації: 0119U102523.

ВСТУП

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) є поширеною світовою проблемою та найчастішою патологією людини, зокрема гіпотиреоз, гіпертиреоз і рак щитоподібної залози [1]. Так, поширеність виявленого гіпотиреозу в загальній популяції, за різними даними, становить 3–7 % [2, 3], гіпертиреозу — 0,8–1,3 % [2, 4]. Рак щитоподібної залози (РЩЗ)

Connection with research programs, plans and projects

The study has been made within the research project that is Development of New Technologies of Customized Combination Treatment of Patients Diagnosed with Papillary Thyroid Carcinoma with Insulin Resistance performed at SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». The research project code: NAMS (Ukraine) 05.07. State registration No 0119U102523.

INTRODUCTION

Thyroid disorder is a common issue worldwide as well as the most frequent human pathology, particularly hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid cancer [1]. Thus, according to different data, the incidence of detected hypothyroidism in the overall population is 3–7 % [2, 3], hyperthyroidism — 0.8–1.3 % [2, 4]. Thyroid cancer is the most widespread endocrine malignancy with

є найпоширенішим ендокринним злоякісним новоутворенням, на його частку припадає 2,1 % усіх діагнозів раку [5]. За останні кілька десятиліть спостерігається зростання рівня захворюваності на РЩЗ [6]. Хоча збільшення захворюваності на РЩЗ, ймовірно, обумовлене поліпшенням діагностики, зростання захворюваності на більш пізніх стадіях пухлин, ймовірно, обумовлене етіологічними чинниками, наприклад, жіноча стать, біла раса, висока доза іонізуючого випромінювання, ожиріння [7, 8].

Щитоподібна залоза є надзвичайно важливим елементом для загального здоров'я людини. Гормони ЩЗ необхідні для нормального функціонування всіх тканин в організмі. Вони контролюють активність ферментів, швидкість поглинання кисню, утворення та звільнення енергії, процеси росту, диференціювання тканин, синтез деяких клітинних білків тощо [9]. Через збільшення кількості захворювань ЩЗ за останні 20 років особливої актуальності набули дослідження в галузі клінічної ендокринології.

Мета роботи. Систематизувати та узагальнити дані наукових досліджень стосовно значення гормонів ЩЗ (Т4, Т3 і rТ3) у розвитку гіпотиреозу, їх впливу на інгібування росту ракових клітин і цитотоксичних ефектів цих гормонів на клітини РЩЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Огляд літератури охопив доступні повнотекстові публікації, які були отримані внаслідок літературного пошуку у вітчизняних (е-каталог Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського) і закордонних базах даних (Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed). Пошук був обмежений дослідженнями, опублікованими в період 2000–2020 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні уявлення щодо фізіології щитоподібної залози

ЩЗ продукує кілька гормонів: тироксин (Т4), трийодтиронін (Т3) та реверсивний трийодтиронін (rТ3). Якщо Т4 – це гормон, який виробляє виключно ЩЗ, то кількість біологічно активнішого гормону Т3 виробляється у ЩЗ лише в межах 20 %, решта 80 % – в екстратиреоїдних тканинах. Реверсивний Т3 (3,3', 5'-трийодтиронін, rТ3) є біологічно неактивним метаболітом тироксину (Т4), що утворюється при селективному дейодуванні. Активний гормон ЩЗ Т3 утворюється шляхом видалення атома йоду в зовнішньому кільці Т4, а rТ3 – через видалення атома йоду у внутрішньому кільці Т4. Це дейодування опосередковується ферментами дейодинази. Оскільки rТ3 вважається біологічно неактивним, дейодиназа D3 є основним фізіологічним інактиватором гормонів ЩЗ. Це також опосередковує інактивацію Т3 у Т2. Теоретично інактивація Т4 з утворенням rТ3 або Т2 відіграє гомеостатичну роль, захищаючи тканини від надлишку гормонів ЩЗ [10].

Рівень гормонів ЩЗ як той, що циркулює, так і внутрішньоклітинний, контролює складна система, яка суворо регулюється трьома йодтиронін-дейодиназами (D1, D2, D3). Вони вибірково видаляють атоми йоду, утворюючи різні гормони. Активність

2.1 % of all cancer cases [5]. Over the past few decades, the morbidity rate of thyroid cancer tends to be increasing [6]. Though, a high percentage of thyroid cancer cases apparently stems from the enhanced diagnosis, increased morbidity at a later stage of tumor formation makes it possible to assume that this kind of increase is caused by etiological factors, e. g., being female, European (in terms of race), high dose of ionizing radiation, obesity [7,8].

The thyroid is a critically important element of general health. Thyroid hormones are necessary for the proper functioning of all tissues in the body. They control enzyme activity, oxygen uptake rate, energy formation and release, growth processes, tissue differentiation, synthesis of some cellular proteins, etc [9]. Due to increased thyroid morbidity within the period of 20 past years, research practice in clinical endocrinology has grown more urgent.

Purpose. To structure and summarize scientific findings on the role of thyroid hormones (T4, T3 and rT3) in the development of hypothyroidism, their effect on inhibiting the growth of cancer cells and the cytotoxic effects of these hormones on thyroid cells.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The literature review has involved available full-text papers obtained via literature search in domestic (e-catalog of V. Vernadsky National Library of Ukraine) and foreign databases (Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed). The search was limited by the studies published within the period from 2000 to 2020.

RESULTS AND DISCUSSION

A contemporary view of thyroid physiology

The thyroid produces several hormones such as thyroxine (T4), triiodothyronine (T3) and reverse triiodothyronine (rT3). While T4 is a hormone that is released by the thyroid exclusively, the amount of more biologically active T3 hormone is produced by the thyroid only within 20 %, the remaining part of 80 % result from extrathyroid tissue activity. Reverse T3 (3,3',5'-triiodothyronine, rT3) is a biologically inactive metabolite of thyroxine (T4) formed by selective deiodination. The active thyroid hormone T3 is formed by removal of an iodine atom in the outer ring of T4, while rT3 is formed by removal of an iodine atom in the inner ring of T4. This deiodination is mediated by deiodinase enzymes. Since rT3 is considered to be biologically inactive, D3 deiodinase is a basic physiological inactivator of thyroid hormones. It also mediates inactivation of T3 into T2. Theoretically, T4 inactivation with rT3 or T2 formation serves a homeostatic purpose protecting tissues from excessive thyroid hormone [10].

The level of thyroid hormones, the one that circulates as well the intracellular one, is controlled by a complex system that is strongly regulated by three iodothyronine-deiodinases (D1, D2, D3). They remove iodine atoms selectively forming different hormones. The activity of these hormones is regulated by hormonal, nutritional

цих ферментів регулюється гормональними, харчовими чинниками та фізіологічними умовами, які спільно підтримують нормальне функціонування ЩЗ [11, 12, 13, 14].

Метаболічно неактивний метаболіт Т4 називають реверсивним, оскільки підвищення його рівня пов'язане з деякими станами, що відзначаються зниженням швидкості метаболізму, наприклад, голодуванням або надмірним обмеженням вуглеводів [15]; хронічною серцевою недостатністю [16], особливо в поєднанні з постійною миготливою аритмією [17]; синдромом нетиреоїдних захворювань (так званим «синдромом еутиреоїдної хвороби», або «синдромом низького Т3»), який трапляється при критичних захворюваннях, у дуже літніх пацієнтів, при хронічному стресі, інфаркті міокарда та хронічних запальних станах [18]. У цих критичних умовах, коли фізіологічно бажане зниження метаболізму та знижений рівень Т3, перетворення Т4 у Т3 знижується, саме тоді як перетворення в rT3 збільшується. Через це відбуваються зміни в рівнях гормонів ЩЗ при синдромі слабкої еутиреоїдної хвороби або синдромі нетиреоїдних захворювань [19]. У загальних рисах, цей синдром відзначається нормальними або навіть зниженими рівнями тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці при наявності низьких рівнів Т3 у сироватці та рівнів вільного Т4 у сироватці, які можуть бути нормальними, підвищеними або зниженими. Отже, змінений внутрішньоклітинний метаболізм гормонів ЩЗ є результатом метаболічних змін, спричинених самим станом, і саме ці зміни в експресії дейодиназ викликають збільшення рівня rT3 [20].

Особливості терапії гіпотиреозу LT4 і комбінації LT4 + LT3

Нині лікування гіпотиреозу проводиться переважно за допомогою левотироксину (LT4): його тривалий період напіврозпаду, який дорівнює 1 тиж., дає змогу приймати одну добову дозу та генерує стабільні рівні Т3 шляхом перетворення Т4 у Т3 у периферичних тканинах. Навпаки, Т3 має короткий період напіврозпаду (приблизно 1 день), і терапія L-трийодтироксинам (LT3) вимагала б кількох доз на день, за таких умов рівень Т3 у сироватці крові впродовж доби зазнавав би значних коливань. Підвищені концентрації Т3 у сироватці можуть спостерігатися при абсорбції LT3, що, можливо, пов'язано з симптомами тахікардії та нервозності. Тому варіанти лікування LT3 або комбінацією LT4 і LT3 здебільшого не підтримували [21]. Монотерапія LT4 є стандартною терапією для пацієнтів із гіпотиреозом. Однак недавні розробки відродили інтерес до потенційних переваг комбінованої терапії LT4 + LT3 в порівнянні з монотерапією LT4. Багато лікарів-практиків відзначали скарги деяких пацієнтів, попри адекватне лікування LT4 і нормальний рівень ТТГ, нормалізацію показників тиреотропіну, вільних концентрацій Т4 і Т3, які вказували на симптоми, подібні до таких при гіпотиреозі [22], зокрема когнітивні порушення [23]. Недавнє рандомізоване клінічне дослідження показало явну перевагу у пацієнтів комбінованої терапії LT4 + LT3 в порівнянні з монотерапією LT4 [24]. Дійсно, відповідно до деяких досліджень,

factors, and physiological conditions, that simultaneously maintain adequate functioning of the thyroid [11, 12, 13, 14].

T4 metabolically inactive metabolite is called reverse, since its increased level is associated with some states which are characterized by reduced metabolism, e. g., starvation or excessive restriction of carbohydrates [15]; chronic cardiac distress [16], especially in combination with continuous flashing arrhythmia [17]; syndrome of non-thyroid disorders (so-called euthyroid sick syndrome or low t3 syndrome) that occur in critical diseases, in elderly, chronic stress, myocardial infarction and chronic inflammatory states [18]. Under these critical conditions, when it is physiologically desired to reduce metabolism and T3, transformation of T4 into T3 decreases, while transformation into rT3 increases. These processes lead to changes on thyroid hormone levels in case of weak euthyroid sick syndrome or syndrome of non-thyroid disorders [19]. In general terms, this syndrome is characterized by normal or even decreased levels of thyroid-stimulating hormone in the serum in case of low T3 level in the serum and free T4 levels in the serum that can be normal, increased or decreased. Thuswise, the changed intracellular metabolism of thyroid hormones stem from metabolic changes, caused by the state itself and these very changes in deiodinase expression trigger increased rT3 [20].

Special aspects of LT4 hypothyroidism therapy and LT4 + LT3 combination

Currently, treatment of hypothyroidism is predominantly administered by means of levothyroxine (LT4), long-term half-life of which equals 2 week and makes it possible to take one daily dose and generates constant T3 levels via transformation of T4 into T3 in the peripheral tissues. T3, on the contrary, has a short half-life (approximately 1 day) and L-triiodothyronine therapy would require several doses per day; under such conditions, T3 level in the blood serum significantly varies within a day. Increased concentrations of T3 in the serum can be observed in case of LT3 absorption that is probably associated with tachycardia symptoms and anxiety. For this reason, LT3 therapy or LT4 + LT3 combination were not supported in most cases [21]. LT4 monotherapy is a standard treatment for patients suffering from hypothyroidism. However, the recent developments have inspired a renewed interest to potential advantages of LT4 + LT3 combination therapy in comparison with LT4 monotherapy. A lot of practicing physicians mentioned some patients complaining of symptoms that were similar to those observed in hypothyroidism, particularly cognitive disorders, despite appropriate LT4 treatment and normal TSH (thyroid-stimulating hormone) level, thyrotrophin normalization, free T4 and T3 concentrations [23]. The recent randomized clinical study has shown an obvious advantage of LT4 + LT3 combination therapy in comparison with LT4 monotherapy [24]. Actually, according to some studies, almost 40 % of patients [24], according to other data – 17 % [25], if administered LT4 + LT3 combination felt much better and when being surveyed, they preferred it to LT4 monotherapy. Also, a large population-based study showed that patients receiving LT4 monotherapy had a higher body mass index; they took more statins and antidepressants than healthy patients of

майже 40 % пацієнтів [24], за іншими даними – 17 % [25], за умови призначення їм комбінації LT4 + LT3 відчували себе значно краще і при анкетуванні обирали саме її, вважаючи кращою за монотерапію LT4. Також у великому популяційному дослідженні було показано, що у пацієнтів, які отримували монотерапію LT4, спостерігався вищий індекс маси тіла, вони приймали більше статинів й антидепресантів, ніж здорові пацієнти контрольної групи [23]. В іншому дослідженні щодо порівняння монотерапії LT4 з лікуванням екстрактом ЩЗ тварин, у якому обидві групи мали нормальний ТТГ, 48 % пацієнтів віддавали перевагу останньому та повідомляли про втрату ваги на 4 фунти впродовж 16-тижневого періоду лікування [26]. Отже, з огляду на високу поширеність гіпотиреозу та значну частку пацієнтів, яких не задовольняє лікування, були переглянуті керівні принципи лікування гіпотиреозу.

Навесні 2012 р. вийшли вперше складені рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (ETA) [27]. Монотерапія LT4 залишається стандартним методом замісної терапії, проте згідно з рекомендаціями ETA для окремих пацієнтів можливим є призначення комбінованої терапії як експериментального підходу. Так само в цих рекомендаціях сформульовані підходи до призначення комбінованої терапії, проте зазначено, що цей варіант лікування залишається не до кінця вивченим і є доцільним проведення подальших досліджень цієї проблеми [27, 28]. Клінічні рекомендації Американської тиреоїдної асоціації з лікування гіпотиреозу [28] і Британська асоціація щитоподібної залози (British Thyroid Association) [29] також рекомендують комбіновану терапію LT4 + LT3 як експериментальну для «*відновлення фізичного та психологічного добробуту пацієнта*».

Аналізуючи роботи з вивчення переваг і недоліків використання комбінованої терапії препаратами LT4 + LT3 в порівнянні з монотерапією LT4, ми бачимо, що отримані результати досить суперечливі: в одних роботах продемонстровані переваги комбінованої терапії в плані впливу на показники психоемоційного статусу пацієнтів [24, 30], в інших дослідженнях не відзначено будь-яких переваг комбінованого варіанту терапії LT4 + LT3 у порівнянні з монотерапією LT4 [31]. Проте питання щодо доцільності призначення комбінованої терапії LT4 + LT3, можливий зв'язок між поліморфізмом генів дейодиназ 1 і 2 типів, біохімічних і нейрокогнітивних показників у пацієнтів із первинним гіпотиреозом залишається актуальним. Нові дані щодо поліморфізму генів дейодиназ і транспортерів тиреоїдних гормонів можуть пояснити різну відповідь пацієнтів на лікування. Необхідне проведення проспективних рандомізованих досліджень для виявлення потенційного позитивного ефекту комбінованої терапії LT4 + LT3 проти монотерапії LT4 для запобігання виникненню симптомів, які характерні для гіпотиреозу, та біохімічних порушень у пацієнтів із первинним гіпотиреозом [32].

Контроль терапії LT4 і комбінації LT4 + LT3

На сьогодні увагу дослідників привертає діагностична цінність високих рівнів rT3 щодо T3,

the control group [23]. Another study, when comparing LT4 monotherapy with animal thyroid extract treatment, where both groups had normal TSH, reported that 48 % of patients gave preference to the latter one and mentioned weight loss of 4 pounds over a 16-week treatment period [26]. Therefore, taking into account a high prevalence rate of hypothyroidism and a significant number of patients who are dissatisfied with treatment, the guidelines for hypothyroidism treatment have been revised.

In spring 2012, the European Thyroid Association (ETA) issued the recommendations for the first time. LT4 monotherapy remains a standard method of replacement therapy, however, according to the ETA recommendations, for some patients, it is reasonable to prescribe combination therapy as an experimental approach. In the same way, these recommendations define the approaches regarding prescribing combination therapy; at the same time they emphasize that this kind of treatment has not been completely researched and, thus, further study of the issue is reasonable to be conducted [27, 28]. The American Thyroid Association clinical recommendations [28] and the British Thyroid Association [29] also recommend LT4 + LT3 combination therapy as an experimental treatment to “*restore the patient’s physical and psychological well-being*”.

Analyzing the studies dealing with advantages and disadvantages of LT4 + LT3 combination therapy in comparison with LT4 monotherapy, we see that the outcomes are quite controversial: some studies demonstrate the benefits of combination therapy in terms of impact on psychoemotional status of patients [24, 30], other studies have not shown any advantages of the combined variant of LT4+LT3 therapy in comparison with LT4 monotherapy [31]. However, the question concerning the feasibility of LT4 + LT3 combination therapy, the possible relationship between polymorphism of deiodinase types 1 and 2, biochemical and neurocognitive parameters in patients with primary hypothyroidism remains relevant. New data on polymorphism of deiodinase genes and thyroid hormone transporters may explain the difference in responses of patients to treatment. Prospective randomized trials are necessary to identify a potential positive effect of LT4 + LT3 combination therapy against LT4 monotherapy to prevent the symptoms that are typical for hypothyroidism and biochemical disorders in patients with primary hypothyroidism [32].

LT4 therapy and LT4 + LT3 combination control

At present, scientists draw their attention to the diagnostic value of high rT3 levels related to T3, since metabolic changes associated with severe disease cause high rT3 levels. Type 3 deiodinase (D3) reactivation and type 1 deiodinase (D1) suppression lead to increased rT3 formation and decreased rT3 clearance meanwhile reducing the synthesis of T3 from T4. Thuswise, metabolic conditions, formed due to macronutrient restriction, affect D1 and D3 expression, as well as circulating levels of T3 and rT3 and T3/rT3 ratio. Therefore, it has been established that this ratio has a certain value in the prognosis in critically ill patients [33] or elderly [34].

Some patients, who were undergoing exogenous thyroxine therapy, showed increased rT3 in the serum, however, that could result from a cross-reaction of T4 to rT3

оскільки метаболічні зміни, пов'язані з важкими захворюваннями, спричиняють високі рівні rT3. Реактивація дейодинази D3 і придушення активності дейодинази D1 призводять до збільшення утворення rT3 і зменшення кліренсу rT3, водночас зменшуючи синтез T3 з T4. Метаболічні умови, які створюються внаслідок обмеження макронутрієнтів, таким чином впливають на експресію D1 і D3, а також рівні циркуляційного T3 і rT3 й співвідношення T3/rT3. Отже, встановлено, що це співвідношення має певну цінність при прогнозі у тяжкохворих [33] або дуже літніх пацієнтів [34].

У деяких пацієнтів, які отримували лікування екзогенним тироксинам, траплялося підвищення rT3 у сироватці, але це могло статися внаслідок перехресної реакції T4 в імуноаналізі на rT3, що, можливо, призвело до помилкового збільшення rT3 при наявності високого рівня T4 у сироватці. Мас-спектрометричне тестування для rT3 дає змогу уникнути цієї проблеми та є більш надійним. До того ж у дослідженні пацієнтів з еутиреозом, які отримували тироксин, було відзначено підвищення rT3 та інтерпретовано його як результат підвищеної доступності субстрату для периферичної інактивації T4 [35]. Відзначається, що літні пацієнти можуть потенційно мати адаптивну відповідь, яка знижує гіперактивність ЩЗ на тканинному рівні, або мати нетиреоїдне захворювання з подальшою реактивацією D3, обидва викликають підвищену інактивацію T4 через перетворення в rT3; тому літнім пацієнтам з гіпотиреозом потрібні більш низькі замісні дози тироксину [36]. Проте немає клінічних підстав для застосування цього показника для рутинної оцінки функції ЩЗ у хронічно хворих пацієнтів [37].

У науковій літературі обговорюється питання використання тесту rT3 як прогностичного/діагностичного індикатора при синдромі нетиреоїдної хвороби або для моніторингу терапії пацієнтів, які отримують терапію L-тироксинам. Відзначають, що в деяких ситуаціях, наприклад при голодуванні, може спостерігатися зниження T3 у сироватці. Це можна пояснити гомеостатичною реакцією організму на збереження енергії та білка. Одночасно збільшується рівень rT3 у перші 2 тиж. після обмеження калорійності з подальшою нормалізацією. Рівні вільного T4 можуть бути тимчасово підвищеними або нормальними, водночас рівні ТТГ можуть бути нормальними або зниженими [38]. Визнання цих лабораторних відхилень важливе через усе більш популярне використання різних дієт, які можуть складатися з періодів голодування та обмеження в певних поживних речовинах. Тому рекомендовано з обережністю підходити до інтерпретації результатів вимірювань rT3 у таких пацієнтів [20].

Дослідники відзначають, що моніторинг рівня rT3 для прийняття рішення про початок або коригування монотерапії LT4 або комбінованої терапії LT4 + LT3 гіпотиреозу не є виправданим. Традиційно кращим тестом для цього є вимірювання тиреотропіну. Рішення щодо лікування, які ґрунтуються на рівнях rT3, можуть призвести до використання надмірних доз левотироксину, що може спричинити

in the immunoassay, which probably has led to an inaccurate increase in rT3 while T4 in the was high.

Mass spectrometry-based testing for rT3 makes it possible to avoid this issue and it is more reliable. In addition, the study that involved euthyroid patients, who were administered thyroxine, reported increased rT3, and this fact was interpreted as an outcome of increased substrate availability for peripheral T4 inactivation [35]. It is emphasized that elderly patients may potentially have an adaptive response that reduces thyroid hyperactivity at tissue level, or have non-thyroid disease followed by D3 reactivation; both cause increased inactivation of T4 through transformation into rT3; therefore, elderly patients with hypothyroidism need lower thyroxine replacement doses [36]. However, there is no clinical basis to use this indicator for routine assessment of thyroid function in chronically ill patients [37].

There are discussions in the scientific literature regarding the use of rT3 test as a prognostic/diagnostic indicator in non-thyroid disease syndrome or for monitoring treatment of patients receiving L-thyroxine therapy. It is noted that in some cases like starvation, decreased T3 in the serum can be observed. This can be explained by the body homeostatic response to energy and protein conservation. At the same time, rT3 level increases within the first 2 weeks after caloric restriction with subsequent normalization. Free T4 levels may be temporarily increased or normal, while TSH levels may be normal or decreased [38]. Accepting these laboratory abnormalities is important due to increasingly popular keeping various diets, which may include periods of starvation and restriction of certain nutrients. Therefore, it is recommended to interpret rT3 measurements in such patients carefully [20].

The scientists note, that monitoring rT3 levels aimed to decide whether to initiate or to adjust LT4 monotherapy or LT4 + LT3 combination therapy of hypothyroidism, is not feasible. Traditionally, the best test for cases like these is to measure thyrotropin. The decisions concerning treatment that are based on rT3 levels can lead to administering overdoses of levothyroxine, which can cause subclinical or even distinct hyperthyroidism [20]. Besides, diagnosis of rT3 level is expensive and inaccessible [39]. For patients, who have opted for combination therapy, the question of which biochemical parameters are best for monitoring therapy remains debatable. The potential targets include T4, the overall ratio of T3, T3 and T4/T3 [40]. In accordance with the ETA recommendations, functional thyroid tests should be performed before morning medication intake, focusing on TSH, T4, T3 and T4/T3 normal ratio [27]. However, evident inaccuracy of T3 tests should be carefully taken into consideration when interpreting serial laboratory results [27, 40]. For this reason, there are currently insufficient data that support or refute the use of rT3 to monitor LT4 + LT3 combination therapy [41].

Impact of triiodothyronine and reverse triiodothyronine on cancer cells

Mechanism of action of thyroid hormones is particularly related to the role of these hormones in apoptosis and cell proliferation processes. This issue has been studied for the last 10–15 years [42]. There is already enough

стан субклінічного або навіть явного гіпертиреозу [20]. До того ж, діагностика рівня rT_3 є високовартісною та малодоступною [39]. Для пацієнтів, які обрали комбіновану терапію, залишається дискусійним питання про те, які біохімічні параметри є кращими для моніторингу терапії. Потенційні цілі включають T_4 , загальне співвідношення T_3 , T_3 і T_4/T_3 [40]. Відповідно до рекомендацій ЕТА слід проводити функціональні тести ЩЗ перед ранковим прийманням ліків, орієнтуючись на нормальне співвідношення T_4/T_3 , T_3 і T_4/T_3 [27]. Проте помітна неточність аналізів T_3 вимагає обережності при інтерпретації серійних лабораторних результатів [27, 40]. Тому нині недостатньо даних, які підтверджують або спростовують використання rT_3 для моніторингу комбінованої терапії $LT_4 + LT_3$ [41].

Вплив трийодтироніну та реверсивного трийодтироніну на ракові клітини

У механізмі дії тиреоїдних гормонів особливе місце займає їх участь у процесах апоптозу та проліферації клітин. Ця проблема досліджується останні 10–15 років [42]. У науковій літературі накопичено вже достатньо даних про те, що гормони ЩЗ можуть індукувати розвиток апоптозу в різних типах клітин. Результати досліджень, проведених в останні роки, дають підстави стверджувати, що вплив T_4 або препаратів на його основі на різні метаболічні процеси в органах і тканинах організму, може призводити до індукування апоптозу та зниження проліферативної активності в клітинах різної етіології [43]. Спектр мішеней T_4 досить широкий. Це стосується як нетрансформованих клітин, таких як клітини молочної залози [44], товстої кишки [45], β -клітини підшлункової залози [46], так і злякисно проліферуючих клітин, зокрема раку молочної залози [47] і шкірних лімфом [48]. T_4 -ефекти призводять до перебудови в презентації регуляторних протеїнів на поверхні мембрани клітин, що в кінцевому підсумку і може активізувати процес апоптотичної загибелі клітин.

Дослідження, яке провели Т. С. Саатов і А. А. Абдувалієв [49], виявило здатність T_4 пригнічувати проліферацію клітин при раку молочної залози. Подібна гормональна регуляція процесів поділу клітин обумовлена ступенем і формою патологічної трансформації ракових клітин. У разі неможливості регуляції проліферації клітин специфічними гормонами молочної залози (естрогени, прогестерон) через генетичні трансформації, можливі механізми альтернативного регулювання зростання та загибелі пухлинних клітин, зокрема T_4 . Учені відзначили дозозалежний вплив T_4 на проліферацію клітин раку молочної залози. Ефективною є низька концентрація цього гормону, це дає змогу припустити, що його тривале терапевтичне застосування буде сприяти зменшенню побічних дій.

Водночас відомо, що порушення секреції T_4 ЩЗ може сприяти виникненню злякисних новоутворень. Так, при захворюваннях молочної залози, зокрема і раку молочної залози, відбуваються порушення гормонального статусу жінок, що складаються зі змін секреції стероїдних гормонів і зниження

evidence in the scientific literature that thyroid hormones can induce the development of apoptosis in different cell types. The outcomes of research conducted over the last years suggest that the influence of T_4 or drugs, containing it as a key element, on various metabolic processes in human organs and tissues, can result in inducing apoptosis and reduced proliferative activity in cells of different etiologies [43]. The range of T_4 targets is quite wide. It relates to untransformed cells, such as breast cells [44], colon cells [45], β -pancreatic cells [46] as well as malignant proliferating cells, including breast cancer [47] and skin lymphomas [48]. T_4 effects lead to rearrangement in the presentation of regulatory proteins on the surface of the cell membrane, which, ultimately, can activate the process of apoptotic cell death.

The research conducted by T. S. Saatov and A. A. Abduvaliyev [49] made it possible to reveal the ability of T_4 to inhibit cell proliferation in breast cancer. Such hormonal regulation of cell division is associated with the degree and form of pathological transformation of cancer cells. In case it is impossible to regulate cell proliferation by specific breast hormones (estrogens, progesterone) via genetic transformations, a mechanism of alternative regulation of growth and death of tumor cells, in particular, T_4 , is possible. The scientists emphasized a dose-dependent effect of T_4 on the proliferation of breast cancer cells. Low concentrations of this hormone are effective, suggesting that its long-term therapeutic use will help reduce side effects.

At the same time, it has been established that impaired secretion of thyroid T_4 may trigger malignant neoplasms formation. Thus, in cases of breast diseases, breast cancer, in particular, impaired hormonal status in female patients was observed. It included changes in secretion of steroid hormones and decreased expression of receptors to estrogen and progesterone, which was based on thyroid pathology, causing a significant decrease in T_4 production [50].

A comparative study of thyroid cancer in children and adolescents showed the binding of T_3 and T_4 with erythrocytes released from the blood. It has made it possible to assume that impaired ability of cells to bind thyroid hormones may be important in pathogenesis of thyroid cancer and thyroiditis [51].

Surgical treatment and postoperative radiation therapy are the standard of care for most patients with differentiated thyroid cancer. Hormone replacement therapy is the basis of long-term medical care. Patients after total thyroidectomy require thyroid hormone therapy to restore euthyroidism with normal serum TSH levels. Since TSH acts as a factor of thyroid follicular cell growth (particularly neoplastic), it can potentially affect the onset and/or progression of thyroid follicle-induced cancer.

For this reason, some patients are administered thyroid hormone therapy in doses inhibiting TSH secretion (suppressive therapy) [52]. The goal of levothyroxine (LT_4) therapy is not only to replace the endogenous thyroid hormone but also to prevent recurrence or progression of thyroid cancer [53]. The principle underlying suppressive therapy consists in the use of supraphysiological LT_4 doses to reduce TSH [54]. Suppressive therapy affects the development of thyroid cancer via

експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону, в основі якого закладена патологія ЩЗ, що спричиняє суттєве зменшення продукування Т4 [50].

Порівняльне дослідження раку ЩЗ у дітей та підлітків показало зв'язування Т3 і Т4 з еритроцитами, виділеними з крові. Це дало змогу припустити, що порушення здатності клітини пов'язувати тиреоїдні гормони може мати значення в патогенезі РЩЗ і тиреоїдиту [51].

Хірургічне лікування та післяопераційна променева терапія є стандартом лікування для більшості пацієнтів із диференційованим РЩЗ. Замісна гормональна терапія ЩЗ є основою довгострокової медичної допомоги. Пацієнти після тотальної тиреоїдектомії потребують терапії гормонами ЩЗ для відновлення еутиреозу з нормальним рівнем сироваткового ТТГ. Оскільки ТТГ діє як чинник зростання фолікулярних клітин ЩЗ (зокрема неопластичних), він може потенційно впливати на початок і/або прогресування РЩЗ, викликаного фолікулярними клітинами. З цієї причини деяким пацієнтам призначають гормональну терапію ЩЗ у дозах, які пригнічують секрецію ТТГ (супресивна терапія) [52]. Мета терапії левотироксином (LT4) – не тільки замінити ендогенний гормон ЩЗ, але й запобігти рецидиву або прогресуванню РЩЗ [53]. Принцип, що лежить в основі супресивної терапії, полягає в застосуванні супрафізіологічних доз LT4 для зниження ТТГ [54]. Супресивна терапія впливає на зростання РЩЗ шляхом інгібування [55], оскільки терапія пригнічення тиреотропіну є обов'язковою для проліферації клітин РЩЗ.

Нині тиреоїдектомія стала найрозповсюдженішим хірургічним методом у лікуванні пацієнтів з РЩЗ низького ризику, і значення супресивної терапії переглянули. На відміну від керівництв 2009 р., які рекомендували сувору супресивну терапію для всіх пацієнтів [56], сучасні керівні принципи АТА 2015 р. рекомендують помірний ступінь пригнічення ТТГ у пацієнтів із РЩЗ низького ризику [57]. До того ж вони припускають, що супресивна терапія може не знадобитися, якщо пацієнти, що перенесли тиреоїдектомію, можуть підтримувати свій сироватковий рівень пригнічення тиреотропіну на нижній межі нормального діапазону (0,5–2,0 МО/л).

Разом із тим немає єдиної думки щодо ведення пацієнтів із РЩЗ низького ризику, які вже почали супресивну терапію відповідно до попередніх рекомендацій. Припинення супресивної терапії може іноді розглядатися через 5 або 10 років, але багато пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію, зазвичай приймають LT4 упродовж усього життя. Беручи до уваги ефективневилікування РЩЗ низького ризику і потенційні несприятливі ефекти супресивної терапії [58], нецільно використовувати довічне приймання LT4 для всіх пацієнтів із РЩЗ низького ризику, які перенесли тотальну тиреоїдектомію.

Y. M. Lee et al. [59] порівняли клінічні результати після припинення застосування тиреотропної супресивної терапії та оцінили клінічні чинники, пов'язані з її успішним припиненням. 53,2 % пацієнтів змогли припинити супресивну терапію. Незалежними асоційованими чинниками для її успішного

inhibition [55], since thyrotropin suppression therapy is obligatory for the proliferation of thyroid cancer cells.

Thyroidectomy has currently become the most common surgical method in treatment of patients with low-risk thyroid cancer, and the importance of suppressive therapy has been reconsidered. In contrast to the 2009 guidelines, which recommended strict suppressive therapy for all patients [56], the up to date ATA guidelines issued in 2015 recommend a moderate degree of TSH suppression in patients with low-risk thyroid cancer [57]. In addition, they suggest that suppressive therapy may not be prescribed if patients who have undergone thyroidectomy are able to maintain their serum thyrotropin suppression below the normal range (0.5–2.0 IU/L).

However, there is no consensus on managing low-risk thyroid cancer patients who have already started suppressive therapy according to previous recommendations. Discontinuation of suppressive therapy may sometimes be considered 5 or 10 years later, but many patients who have undergone thyroidectomy usually take LT4 lifelong. Considering the excellent result of low-risk thyroid cancer and potential adverse effects of suppressive therapy [58], it is not reasonable to prescribe LT4 lifelong to all low-risk thyroid cancer patients who have undergone total thyroidectomy.

Y. M. Lee et al. [59] compared the clinical outcomes after discontinuation of thyrotropic suppressive therapy and assessed the clinical factors associated with its successful discontinuation. 53.2 % of patients were able to discontinue suppressive therapy. The independent associated factors of successful cessation were preoperative thyroid-stimulating hormone level suppressive therapy maintenance period. Patients with low TSH levels showed a higher success rate when discontinuing levothyroxine intake (LT4) than patients with high TSH levels (1.79 ± 1.08 and 2.76 ± 1.82 IU/L, $p < 0.001$). Patients who continued suppressive therapy showed a longer period of maintenance than patients who managed to discontinue suppressive treatment (54.09 ± 17.44 and 37.58 ± 17.68 months, $p < 0.001$).

According to C. Do Cao and J. L. Wémeau [60], a dose of thyrotropic suppressive therapy of < 0.1 IU/l is effective in the treatment of thyroid cancer in patients with microscopic or macroscopic thyroid cancer residual. However, the optimal degree of TSH inhibition remains uncertain in patients with the best cancer prognosis. Excessive thyroid hormones can cause atrial fibrillation and osteoporosis. Therefore, it is necessary to carefully adjust the dose of levothyroxine depending on the health status of each patient, the risk of recurrence, which requires monitoring and dynamic reassessment.

Influence of LT4 on body weight and energy consumption in suppressive therapy

It is common knowledge that minor changes in thyroid hormone levels during LT4 therapy can affect body weight, body composition and energy consumption [61].

LT4 suppressive therapy can affect target organs, especially the heart and bones [62, 63]. For this reason, the recommendations regarding optimal doses of LT4 under these conditions have become less aggressive [60]. LT4 suppressive therapy may also affect metabolic function since thyroid hormone is of critical importance in

припинення були передопераційний рівень тиреостимулювального гормону та період підтримки супресивної терапії. Пацієнти з низьким рівнем ТТГ показали вищий рівень успіху при припиненні приймання левотироксину (LT4), ніж пацієнти з високим рівнем ТТГ ($1,79 \pm 1,08$ і $2,76 \pm 1,82$ МО/л, $p < 0,001$). Пацієнти, які не припинили супресивну терапію, показали більш тривалий період її підтримання, ніж пацієнти, яким удалося припинити супресивне лікування ($54,09 \pm 17,44$ і $37,58 \pm 17,68$ місяця, $p < 0,001$).

На думку С. До Сао та J. L. Wémeau [60], доза тиреотропної супресивної терапії $< 0,1$ МО/л є ефективною при лікуванні РЩЗ у пацієнтів із мікроскопічними або макроскопічними залишковими явищами РЩЗ. Однак оптимальний ступінь гальмування ТТГ залишається невизначеним у пацієнтів із найкращим прогнозом раку. Приймання надлишку гормонів ЩЗ може спричинити фібриляцію передсердь та остеопороз. Отже, йдеться про ретельне коригування дози левотироксину в залежності від стану здоров'я кожного пацієнта, ризику рецидиву, що вимагає моніторингу та динамічної переоцінки.

Вплив LT4 на масу тіла та витрата енергії при супресивній терапії

Добре відомо, що незначні зміни рівня гормонів ЩЗ під час терапії LT4 можуть впливати на масу тіла, склад тіла та витрати енергії [61].

Супресивна терапія LT4 може впливати на органи-мішені, особливо на серце та кістки [62, 63].

Із цієї причини рекомендації щодо оптимальних доз LT4 у цих умовах стали менш агресивними [60]. Супресивна терапія LT4 може також впливати на метаболічну функцію, оскільки гормон ЩЗ відіграє критичну роль у визначенні витрати енергії, маси тіла та складу тіла [64]. У деяких дослідженнях вивчався вплив доз надфізіологічного гормону ЩЗ на обмін речовин, але більшість із них були короткочасними (3–14 днів) та проводилися на здорових суб'єктах [65, 66]. Ці дослідження однозначно показали збільшення часу відпочинку та витрати енергії упродовж 24 год, але були занадто короткими, щоб задокументувати зміни у складі тіла. До того ж найчастіше у цих випадках використовувалися високі дози LT3, а не мінімально пригнічувальні дози LT4.

Лише кілька досліджень повідомили про метаболічні ефекти довгострокової супресивної терапії LT4 [67, 68, 69]. Хоча значних змін витрат енергії у стані спокою виявлено не було, деякі з них продемонстрували вплив на масу тіла. Слід зазначити, що вчені не досліджували інші компоненти енергетичного балансу, зокрема споживання їжі, фізичну активність або термічний ефект їжі.

ВИСНОВКИ

З огляду на аналіз літературних даних, який охопив 20 років, на сьогодні монотерапія L-T4 є стандартною терапією хворих із гіпотиреозом. Комбіновану терапію LT4 + LT3 можна рекомендувати пацієнтам, які отримують лікування L-T4 зі скаргами, що характерні для гіпотиреозу, незважаючи на нормальні рівні ТТГ, за винятком інших хронічних та супутніх аутоімунних захворювань, які можуть бути їх причиною.

determining energy consumption, body weight, and body composition [64]. Some studies considered the effect of doses of thyroid superphysiological hormone on metabolism, however, most of them were short-term (3–14 days) and were performed on healthy subjects [65, 66]. These studies clearly showed an increase in rest time and energy consumption during 24 hours but were too short to document changes in body composition. Besides, LT3 high doses were most often used in these cases, rather than minimal inhibitory LT4 doses.

Only a few studies reported about the metabolic effects of long-term LT4 suppressive therapy [67, 68, 69]. Although, no significant changes in energy consumption at rest were observed, some of them showed an impact on body weight. It should be noted that scientists did not study other components of energy balance, such as food consumption, physical activity, or thermic effect of food.

CONCLUSIONS

Taking into consideration the analysis of literature data of 20-year period, L-T4 monotherapy is currently the standard therapy of patients with hypothyroidism. LT4 + LT3 combination therapy may be recommended to patients receiving L-T4 treatment with signs typical for hypothyroidism, despite normal TSH levels, excluding other chronic and concomitant autoimmune diseases that may be the cause.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Maniakas A., Davies L., Zafereo M. E. Thyroid Disease Around the World. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018. Vol. 51 (3). P. 631–642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.01.014>
2. Garmendia Madariaga A., Santos Palacios S., Guillén-Grima F., Galofré J. C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99 (3). P. 923–931. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
3. Hypothyroidism L. C., Bianco A. C., Jonklaas J., Peeters R. P. *Lancet.* 2017. Vol. 390 (10101). P. 1550–1562. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
4. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016. Vol. 388(10047). P. 906–918. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
5. Moini J., Pereira K., Samsam M. Global epidemiology of thyroid neoplasms. Chapter 10. *Epidemiology of Thyroid Disorders.* 2020. P. 207–242.
6. Vanderpump M. P. J. Epidemiology of Thyroid Disorders. *The Thyroid and Its Diseases.* Springer: Cham. 2019. P. 75–85.
7. Kim J., Gosnell J. E., Roman S. A. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2020. Vol. 16. P. 17–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0263-x>
8. Tronko N. D., Pushkarev V. M. 30 years of the Chernobyl accident. Molecular genetic mechanisms of carcinogenesis of thyroid gland. *Tsitol Genet.* 2016. Vol. 50(6). P. 15–22.
9. Taylor P. N., Albrecht D., Scholz A. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nature reviews. *Endocrinology.* 2018. Vol. 14(5). P. 301–316. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
10. Pashkovska N. V. Pseudothyroid dysfunction in clinical practice: how to avoid diagnostic errors. *International journal of endocrinology.* 2018. Vol. 14(4). P. 344–353. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188>
11. Gereben B., Zavacki A. M., Ribich S. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 898–938. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0019>
12. Maia A. L., Goemann I. M., Meyer E. L., Wajner S. M. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J. Endocrinol.* 2011. Vol. 209(3). P. 283–297. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0481>
13. Williams G. R., Bassett J. H. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *J. Endocrinol.* 2011. Vol. 209. P. 261–72. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0448>
14. Dentice M., Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J. Endocrinol.* 2011. Vol. 209. P. 273–82. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0002>
15. Basolo A., Begaye B., Hollstein T. et al. Effects of Short-Term Fasting and Different Overfeeding Diets

REFERENCES

1. Maniakas A, Davies L, Zafereo ME. Thyroid Disease Around the World. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2018;51(3):631–42. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1016/j.otc.2018.01.014>
2. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(3):923–31. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
3. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550–62. (In English). DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
4. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388(10047):906–18. (In English). DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
5. Moini J, Pereira K, Samsam M. Global epidemiology of thyroid neoplasms. Chapter 10. In: *Epidemiology of Thyroid Disorders.* Elsevier; 2020;207–42. (In English).
6. Vanderpump MPJ. Epidemiology of Thyroid Disorders. In: Luster M, Duntas L, Wartofsky L. *The Thyroid and Its Diseases.* Springer: Cham. 2019;75–85. (In English).
7. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16(1):17–29. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1038/s41574-019-0263-x>
8. Tronko ND, Pushkarev VM. 30 years of the Chernobyl accident. Molecular genetic mechanisms of carcinogenesis of thyroid gland. *Tsitol Genet.* 2016;50(6):15–22. (In English).
9. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(5):301–16. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
10. Pashkovska NV. Pseudothyroid dysfunction in clinical practice: how to avoid diagnostic errors. *International journal of endocrinology.* 2018;14(4):344–53. (In English). DOI: <http://doi.org/10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188>
11. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr. Rev.* 2008;29(7):898–938. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/er.2008-0019>
12. Maia AL, Goemann IM, Meyer EL, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J. Endocrinol.* 2011;209(3):283–97. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1530/JOE-10-0481>
13. Williams GR, Bassett JH. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *J. Endocrinol.* 2011;209(3):261–72. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1530/JOE-10-0448>
14. Dentice M, Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J. Endocrinol.* 2011;209(3):273–82. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1530/JOE-11-0002>

- on Thyroid Hormones in Healthy Humans. *Thyroid*. 2019. Vol. 29(9). P. 1209–1219. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0237>
16. Pyvovar S. M., Rudyk Yu. S., Krotova O. B. The reverse triiodothyronine and heart failure. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2019. Vol. 1. P. 63–69. DOI: <http://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-63>
 17. Jakowczuk M., Zalas D., Owecki M. Permanent atrial fibrillation in heart failure patients as another condition with increased reverse triiodothyronine concentration. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2016. Vol. 37(4). P. 337–342.
 18. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014. Vol. 24 (10). P. 1456–1465. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>
 19. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J. Endocr. Soc.* 2019. Vol. 3(12). P. 2313–2325. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00325>
 20. Gomes-Lima C., Wartofsky L., Burman K. Can Reverse T3 Assay Be Employed to Guide T4 vs. T4/T3 Therapy in Hypothyroidism?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. 856 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00856>
 21. Ito M., Miyauchi A., Morita S. et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167(3). P. 373–378. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1029>
 22. Peterson S. J., Cappola A. R., Castro M. R. et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. *Thyroid*. 2018. Vol. 28(6). P. 707–721. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0681>
 23. Peterson S. J., McAninch E. A., Bianco A. C. Is a Normal TSH Synonymous With «Euthyroidism» in Levothyroxine Monotherapy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. P. 4964–4973. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2660>
 24. Nygaard B., Jensen E. W., Kvetny J. et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine (T3) versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomized cross-over study. *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. P. 895–902. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0542>
 25. Fadeyev V. V., Morgunova T. B., Melnichenko G. A., Dedov I. I. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)*. 2010. Vol. 9. P. 245–252. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1274>
 26. Hoang T. D., Olsen C. H., Mai V. Q. et al. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 1982–1990. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4107>
 27. Wiersinga W. M., Duntas L., Fadeyev V. et al. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3
 15. Basolo A, Begaye B, Hollstein T, Vinales KL, Walter M, Santini F, et al. Effects of Short-Term Fasting and Different Overfeeding Diets on Thyroid Hormones in Healthy Humans. *Thyroid*. 2019;29(9):1209–19. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2019.0237>
 16. Pyvovar SM, Rudyk YuS, Krotova OB. The reverse triiodothyronine and heart failure. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2019;1:63–9. (In English). DOI: <http://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-63>
 17. Jakowczuk M, Zalas D, Owecki M. Permanent atrial fibrillation in heart failure patients as another condition with increased reverse triiodothyronine concentration. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2016;37(4):337–42. (In English).
 18. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014;24(10):1456–65. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>
 19. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J. Endocr. Soc.* 2019;3(12):2313–25. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/js.2019-00325>
 20. Gomes-Lima C, Wartofsky L, Burman K. Can Reverse T3 Assay Be Employed to Guide T4 vs. T4/T3 Therapy in Hypothyroidism?. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:856. (In English). DOI: <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00856>
 21. Ito M, Miyauchi A, Morita S, Kudo T, Nishihara E, Kihara M et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;167(3):373–8. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1530/EJE-11-1029>
 22. Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, Dayan CM, Farwell AP, Hennessey JV et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. *Thyroid*. 2018;28(6):707–21. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2017.0681>
 23. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a Normal TSH Synonymous With «Euthyroidism» in Levothyroxine Monotherapy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(12):4964–73. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2016-2660>
 24. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. 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. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161(6):895–902. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1530/EJE-09-0542>
 25. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)*. 2010;9(3):245–252. (In English). DOI: <http://doi.org/10.14310/horm.2002.1274>
 26. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J. Clin.*

- in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2012. Vol. 1(2). P. 55–71. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339444>
28. Jonklaas J., Bianco A. C., Bauer A. J. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014. Vol. 24(12). P. 1670–1751. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
29. Okosieme O., Gilbert J., Abraham P. et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2016. Vol. 84(6). P. 799–808. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12824>
30. Escobar-Morreale H. C. F. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: A randomized trial comparing l-thyroxine plus liothyronine with l-thyroxine alone. *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142(6). P. 412–424. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00007>
31. 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 doubleblind, randomized, controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90(5). P. 2666–2674. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2111>
32. McAninch E. A., Bianco A. C. The Swinging Pendulum in Treatment for Hypothyroidism: From (and Toward?) Combination Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 446. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00446>
33. Peeters R. P., Wouters P. J., van Toor H. et al. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90(8). P. 4559–4565. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0535>
34. van den Beld A. W., Visser T. J., Feelders R. A. et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90(12). P. 6403–6409. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0872>
35. Colucci P., Yue C. S., Ducharme M., Benvenga S. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Endocrinol.* 2013. Vol. 9(1). P. 40–47. DOI: <https://doi.org/10.17925/EE.2013.09.01.40>
36. Mariotti S. Thyroid function and aging: do serum 3,5,3'-triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone concentrations give the Janus response? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90(12). P. 6735–6737. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2214>
37. Gomes-Lima C., Burman K. D. Reverse T3 or perverse T3? Still puzzling after 40 years. *Cleve. Clin. J. Med.* 2018. Vol. 85(6). P. 450–455. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17079>
38. Moura Neto A., Zantut-Wittmann D. E. Abnormalities of thyroid hormone metabolism during systemic illness: the low T3 syndrome in different clinical settings. *Int. J. Endocrinol.* 2016. Vol. 2016. P. 2157583. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/2157583>
- Endocrinol. Metab.* 2013;98(5):1982–90. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2012-4107>
27. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2012;1(2):55–71. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1159/000339444>
28. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Capola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–751. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
29. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2016;84(6):799–808. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1111/cen.12824>
30. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann. Intern. Med.* 2005;142(6):412–24. (In English). DOI: <http://doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00007>
31. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(5):2666–74. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2004-2111>
32. McAninch EA, Bianco AC. The Swinging Pendulum in Treatment for Hypothyroidism: From (and Toward?) Combination Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:446. (In English). DOI: <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00446>
33. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(8):4559–65. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2005-0535>
34. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6403–09. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2005-0872>
35. Colucci P, Yue CS, Ducharme M, Benvenga S. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Endocrinol.* 2013;9(1):40–7. (In English). DOI: <http://doi.org/10.17925/EE.2013.09.01.40>
36. Mariotti S. Thyroid function and aging: do serum 3,5,3'-triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone concentrations give the Janus response? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(12):6735–37. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2005-2214>

39. Schmidt R. L., LoPresti J. S., McDermott M. T. et al. Does Reverse Triiodothyronine Testing Have Clinical Utility? An Analysis of Practice Variation Based on Order Data from a National Reference Laboratory. *Thyroid*. 2018. Vol. 28(7). P. 842–848. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0645>
40. Jonklaas J. Risks and safety of combination therapy for hypothyroidism. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 9(8). P. 1057–1067. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1182019>
41. Santini F., Ceccarini G., Pelosini C. et al. Treatment of Hypothyroid Patients With L-Thyroxine (L-T4) Plus Triiodothyronine Sulfate (T3S). A Phase II, Open-Label, Single Center, Parallel Groups Study on Therapeutic Efficacy and Tolerability. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. 826 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00826>
42. Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. 59 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
43. Lin H. Y., Chin Y. T., Yang Y. C. et al. Thyroid Hormone, Cancer, and Apoptosis. *Compr Physiol*. 2016. Vol. 6(3). P. 1221–1237. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150035>
44. Varas S. M., Muñoz E. M., Hapon M. B. et al. Hyperthyroidism and production of precocious involution in the mammary glands of lactating rats. *Reproduction*. 2002. Vol. 124(5). P. 691–702.
45. Chan Y. X., Knuiman M. W., Divitini M. L. et al. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 177(4). P. 297–308. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0197>
46. Yang Y., Chen Y., Chen J. et al. The Adverse Effects of Thyrotropin Absence on Pancreatic β Cell Function in Mice. *J. Diabetes. Res.* 2019. Vol. 2019. 9536032 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9536032>
47. Park C. C., Zhang H., Pallavicini M. et al. Beta1 integrin inhibitory antibody induces apoptosis of breast cancer cells, inhibits growth, and distinguishes malignant from normal phenotype in three dimensional cultures and in vivo. *Cancer. Res.* 2006. Vol. 66(3). P. 1526–1535. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3071>
48. Wilcox R. A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2016. Vol. 91(1). P. 151–165. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.24233>
49. Саагов Т. С., Абдувалиев А. А. Биологические эффекты гормонов щитовидной железы. *Український біохімічний журнал*. 2013. № 6. С. 197–208.
50. De Sibio M. T., de Oliveira M., Moretto F. C. et al. Triiodothyronine and breast cancer. *World. J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5(3). P. 503–508. DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.503>
51. Федорович Е. И., Демидчик Ю. Е. Связывание трийодтиронина и тироксина с эритроцитами у детей и подростков, больных раком щитовидной железы. *Вопросы онкологии*. 2002. № 6. С. 661–663.
37. Gomes-Lima C, Burman KD. Reverse T3 or perverse T3? Still puzzling after 40 years. *Cleve. Clin. J. Med.* 2018;85(6):450–5. (In English). DOI: <http://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17079>
38. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int. J. Endocrinol.* 2016;2016:2157583. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1155/2016/2157583>
39. Schmidt RL, LoPresti JS, McDermott MT, Zick SM, Straseski JA. Does Reverse Triiodothyronine Testing Have Clinical Utility? An Analysis of Practice Variation Based on Order Data from a National Reference Laboratory. *Thyroid*. 2018;28(7):842–8. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2017.0645>
40. Jonklaas J. Risks and safety of combination therapy for hypothyroidism. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2016;9(8):1057–67. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1080/17512433.2016.1182019>
41. Santini F, Ceccarini G, Pelosini C et al. Treatment of Hypothyroid Patients With L-Thyroxine (L-T4) Plus Triiodothyronine Sulfate (T3S). A Phase II, Open-Label, Single Center, Parallel Groups Study on Therapeutic Efficacy and Tolerability. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:826. (In English). DOI: <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00826>
42. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:59. (In English). DOI: <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
43. Lin HY, Chin YT, Yang YC et al. Thyroid Hormone, Cancer, and Apoptosis. *Compr. Physiol.* 2016;6(3):1221–37. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1002/cphy.c150035>
44. Varas SM, Muñoz EM, Hapon MB, Aguilera Merlo CI, Giménez MS, Jahn GA. Hyperthyroidism and production of precocious involution in the mammary glands of lactating rats. *Reproduction*. 2002;124(5):691–702. (In English).
45. Chan YX, Knuiman MW, Divitini ML, Brown SJ, Walsh J, Yeap BB. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;177(4):297–308. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1530/EJE-17-0197>
46. Yu Yang, Yu Chen, Jie Chen, Danyu Zhang, Jianhua Wang, Xiaodong Mao et al. The Adverse Effects of Thyrotropin Absence on Pancreatic β Cell Function in Mice. *J. Diabetes. Res.* 2019;2019:9536032. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9536032>
47. Park CC, Zhang H, Pallavicini M, Gray JW, Baehner F, Park CJ et al. Beta1 integrin inhibitory antibody induces apoptosis of breast cancer cells, inhibits growth, and distinguishes malignant from normal phenotype in three dimensional cultures and in vivo. *Cancer. Res.* 2006;66(3):1526–35. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3071>
48. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2016;91(1):151–65. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1002/ajh.24233>

52. Grani G., Ramundo V., Verrienti A. et al. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2019. Vol. 66(1). P. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02051-3>
53. Samuels M. H., Kolobova I., Smeraglio A. et al The effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on health status, mood, and cognition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99(3). P. 843–851. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3686>
54. Clark O. H., Gerend P. L., Goretzki P., Nissenson R. A. Characterization of the thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in neoplastic human thyroid tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983. Vol. 57. P. 140–147.
55. Biondi B., Schlumberger M., Filetti S. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: A reassessment. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 1. P. 32–40. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0020>
56. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 2009. Vol. 19. P. 1167–1214. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
57. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 2016. Vol. 26. P. 1–133. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
58. McLeod D. S., Sawka A. M., Cooper D. S. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet*. 2013. Vol. 381. P. 1046–1057. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62205-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62205-3)
59. Lee Y. M., Jeon M. J., Kim W. W. et al. Optimal Thyrotropin Suppression Therapy in Low-Risk Thyroid Cancer Patients after Lobectomy. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8(9). 1279 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8091279>
60. Do Cao C., Wémeau J. L. Risk-benefit ratio for TSH-suppressive Levothyroxine therapy in differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015. Vol. 76(1). 1S47–1S52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(16\)30014-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(16)30014-2)
61. Yavuz S., Salgado Nunez Del Prado S., Celi F. S. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *J. Endocr. Soc.* 2019. Vol. 3(7). P. 1345–1356. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00423>
62. Kim M. K., Yun K. J., Kim M. H. et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone*. 2015. Vol. 71. P. 101–105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.10.009>
63. Hong K. S., Son J. W., Ryu O. H. et al. Cardiac Effects of Thyrotropin Oversuppression with Levothyroxine in Young Women with Differentiated Thyroid Cancer. *Int. J. Endocrinol.* 2016. Vol. 2016. 9846790 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9846790>
49. Saatov TS, Abduvalyev AA. Byolohycheskye efekty hormonov shchytovydnoi zhelezy. [Biological effects of thyroid hormones]. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2013;6:197–208. (In Russian).
50. De Sibio MT, de Oliveira M, Moretto FC et al. Triiodothyronine and breast cancer. *World J. Clin. Oncol.* 2014;5(3):503–8. (In English). DOI: <http://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.503>
51. Fedorovich EI, Demidchik YU. Svyzyvaniye triod-tironina I toroksina s eritrotsitami u detey I podrostkov, bol'nykh rakom schitovidnoy zhelezy. [Binding of triiodothyronine and thyroxine to erythrocytes in children and adolescents with thyroid cancer]. *Oncology issues*. 2002;6:661–3. (In Russian).
52. Grani G, Ramundo V, Verrienti A, Sponziello M, Durante C. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2019;66(1):43–50. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1007/s12020-019-02051-3>
53. Samuels MH, Kolobova I, Smeraglio A, Peters D, Janowsky JS, Schuff KG. The effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on health status, mood, and cognition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(3):843–51. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2013-3686>
54. Clark OH, Gerend PL, Goretzki P, Nissenson RA. Characterization of the Thyrotropin Receptor-Adenylate Cyclase System in Neoplastic Human Thyroid Tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1983;57(1):140–7. (In English).
55. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2005;1(1):32–40. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1038/ncpendmet0020>
56. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–214. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
57. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
58. McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1046–57. (In English). DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62205-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62205-3)
59. Lee YM, Jeon MJ, Kim WW, Sung TY, Chung KW, Shong YK et al. Optimal Thyrotropin Suppression Therapy in Low-Risk Thyroid Cancer Patients after Lobectomy. *J. Clin. Med.* 2019;8(9):1279. (In English). DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm8091279>
60. Do Cao C, Wémeau JL. Risk-benefit ratio for TSH-suppressive Levothyroxine therapy in

64. Mullur R., Liu Y. Y., Brent G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014. Vol. 94(2). P. 355–382. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
65. Johannsen D. L., Galgani J. E., Johannsen N. M. et al. Effect of short-term thyroxine administration on energy metabolism and mitochondrial efficiency in humans. *PLoS One.* 2012. Vol. 7(7). e40837. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040837>
66. Lebon V., Dufour S., Petersen K. F. et al. Effect of triiodothyronine on mitochondrial energy coupling in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108(5). P. 733–737. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI11775>
67. Vigário Pdos S., Chachamovitz D. S., Cordeiro M. F. et al. Effects of physical activity on body composition and fatigue perception in patients on thyrotropin-suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2011. Vol. 21(7). P. 695–700. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0052>
68. Polotsky H. N., Brokchin M., Omry G. et al. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012. Vol. 76(4). P. 582–585. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04264.x>
69. Dubois S., Abraham P., Rohmer V. et al. Thyroxine therapy in euthyroid patients does not affect body composition or muscular function. *Thyroid.* 2008. Vol. 18(1). P. 13–19. DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2007.0037>
- differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(1):1S47–1S52. (In English). DOI: [http://doi.org/10.1016/S0003-4266\(16\)30014-2](http://doi.org/10.1016/S0003-4266(16)30014-2)
61. Yavuz S, Salgado Nunez Del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *J. Endocr. Soc.* 2019;3(7):1345–56. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1210/js.2018-00423>
62. Kim MK, Yun KJ, Kim MH et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone.* 2015;71:101–5. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bone.2014.10.009>
63. Hong KS, Son JW, Ryu OH, Choi MG, Hong JY, Lee SJ. Cardiac Effects of Thyrotropin Overexpression with Levothyroxine in Young Women with Differentiated Thyroid Cancer. *Int. J. Endocrinol.* 2016;2016:9846790. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9846790>
64. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol. Rev.* 2014;94(2):355–82. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
65. Johannsen DL, Galgani JE, Johannsen NM, Zhang Z, Covington JD, Ravussin E. Effect of short-term thyroxine administration on energy metabolism and mitochondrial efficiency in humans. *PLoS One.* 2012;7(7):e40837. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0040837>
66. Lebon V, Dufour S, Petersen KF, Ren J, Jucker BM, Slezak LA et al. Effect of triiodothyronine on mitochondrial energy coupling in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 2001;108(5):733–7. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1172/JCI11775>
67. Vigário Pdos S, Chachamovitz DS, Cordeiro MF, Teixeira Pde F, de Castro CL, de Oliveira FP et al. Effects of physical activity on body composition and fatigue perception in patients on thyrotropin-suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2011;21(7):695–700. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2010.0052>
68. Polotsky HN, Brokchin M, Omry G, Polotsky AJ, Tuttle RM. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012;76(4):582–5. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04264.x>
69. Dubois S, Abraham P, Rohmer V, Rodien P, Audran M, Dumas J-F, Ritz P. Thyroxine therapy in euthyroid patients does not affect body composition or muscular function. *Thyroid.* 2008;18(1):13–19. (In English). DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2007.0037>

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження щодо оптимізації застосування тиреоїдних гормонів.

Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Optimizing the use of thyroid hormones is essential for further study.

Conflict of interest

The author state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the State budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Підченко Наталія Сергіївна – молодший науковий співробітник відділу радіології групи ядерної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: nspidchenko@gmail.com,
тел. +38 (057) 725-50-72.

***Внесок автора:** самостійно провела аналіз вітчизняних і закордонних джерел, збирала, опрацювала та проаналізувала інформацію, написала текст статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Pidchenko Nataliia Serhiivna – junior researcher of the Research groups Radiology and Nuclear Medicine State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua
tel. +38 (057) 725-50-72.

***Author's contribution:** independently analyzed domestic and foreign sources, collected, processed and analyzed information, wrote the text of the article.*