

Потенцирование интраназально вводимым инсулином восстанавливающего эффекта семаглутида на метаболические и гормональные показатели у крыс с диета-индуцированным сахарным диабетом 2 типа

К.В. Деркач¹, Н.Е. Басова¹, А.О. Шпаков^{1,2}

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

² Санкт-Петербургский государственный университет
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8А

Резюме

Семаглутид, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, широко применяется для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), но у части пациентов он неэффективен, что требует разработки подходов для усиления его терапевтического действия. Перспективно комбинированное применение семаглутида с другими препаратами, в том числе с интраназально вводимым инсулином (ИВИ), который через центральные механизмы улучшает некоторые метаболические и гормональные показатели при СД2. Цель исследования – изучить эффекты совместного и раздельного назначения семаглутида и ИВИ самцам крыс с СД2 на массу тела и жировой ткани, метаболические и гормональные показатели, включая уровни тиреоидных гормонов. **Материал и методы.** СД2 вызывали высокожировой диетой (15 недель) и введением стрептозотоцина (15 мг/кг). Семаглутид (50 мкг/кг/сутки, подкожно) и ИВИ (0,5 и 2,0 МЕ на крысу в сутки) вводили раздельно и совместно в течение 4 недель. Уровни гормонов измеряли с помощью ИФА, толерантность к глюкозе и стимулированное глюкозой содержание инсулина и лептина оценивали в глюкозотолерантном тесте. **Результаты.** Совместное применение семаглутида и ИВИ сопровождалось нормализацией массы тела и жировой ткани, восстановлением глюкозного гомеостаза, инсулиновой чувствительности, липидного обмена. Комбинация семаглутида и ИВИ превосходила монотерапию семаглутидом по уменьшению массы жира, нормализации уровней глюкозы и гликированного гемоглобина в крови и ослаблению инсулиновой резистентности. Семаглутид восстанавливал концентрацию тиреоидных гормонов, сниженную при СД2. В группе с лечением семаглутидом и 2,0 МЕ ИВИ повышение уровня свободного трийодтиронина и соотношения содержания свободного трийодтиронина и свободного тироксина было более выражено, чем при монотерапии семаглутидом, что указывает на потенцирование эффекта последнего на тиреоидную ось в присутствии ИВИ. **Заключение.** На модели СД2 у крыс показано, что по способности восстанавливать ряд метаболических и гормональных показателей комбинированная терапия семаглутидом и ИВИ превосходит монотерапию семаглутидом, и этот эффект зависит от дозы ИВИ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, семаглутид, интраназально вводимый инсулин, тиреоидный гормон, комбинированная терапия, инсулинорезистентность, глюкозный гомеостаз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № № 075-00263-25-00.

Автор для переписки. Деркач К.В., e-mail: derkach_k@list.ru

Для цитирования. Деркач К.В., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Потенцирование интраназально вводимым инсулином восстанавливающего эффекта семаглутида на метаболические и гормональные показатели у крыс с диета-индуцированным сахарным диабетом 2 типа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):199–210. doi: 10.18699/SSMJ20250517

Potentiation of the restorative effect of semaglutide on metabolic and hormonal parameters in rats with diet-induced type 2 diabetes mellitus with intranasally administered insulin

K.V. Derkach¹, N.E. Basova¹, A.O. Shpakov^{1,2}

¹ *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS
194223, Saint Petersburg, Thoreza ave., 44*

² *Saint Petersburg State University
199106, Saint Petersburg, 21st line of Vasilievsky Island, 8A*

Abstract

Semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, is widely used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2), but it is not effective in some patients, which requires the development of approaches to enhance its therapeutic effect. The combined use of semaglutide with other drugs is promising, including intranasally administered insulin (IAI), which improves certain metabolic and hormonal parameters in DM2 through central mechanisms. Aim of the study was to investigate the effects of combined and separate administration of semaglutide and IAI to male rats with DM2 on the body weight and fat mass, metabolic and hormonal parameters, including thyroid hormone levels. **Material and methods.** DM2 was induced by a high-fat diet (15 weeks) and streptozotocin injection (15 mg/kg). Semaglutide (50 µg/kg/day, subcutaneously) and IAI (0.5 and 2.0 IU daily per rat) were administered separately and together for 4 weeks. Hormonal levels were measured using ELISA, glucose tolerance and glucose-stimulated insulin and leptin content were assessed by a glucose tolerance test. **Results.** The combined use of semaglutide and IAI normalized the body weight and adipose tissue and restored the glucose homeostasis, insulin sensitivity, and lipid metabolism. The combination of semaglutide and IAI was superior to semaglutide monotherapy in terms of fat loss, normalization of glucose and glycated hemoglobin levels in the blood, and weakening of insulin resistance. Semaglutide restored the thyroid hormones concentration decreased at DM2. In the group treated with semaglutide and 2.0 IU IAI, the increase in free triiodothyronine level and the free triiodothyronine/free thyroxine ratio was more pronounced than with semaglutide monotherapy, indicating potentiation of the latter's effect on the thyroid axis in the presence of IAI. **Conclusions.** A model of DM2 in rats has shown that combination therapy with semaglutide and IAI is superior to semaglutide monotherapy in terms of its ability to restore a number of metabolic and hormonal parameters, and this effect depends on the dose of IAI.

Key words: type 2 diabetes mellitus, semaglutide, intranasally administered insulin, thyroid hormone, combination therapy, insulin resistance, glucose homeostasis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was conducted under the state assignment of the IEFB RAS No. 075-00263-25-00.

Correspondence author. Derkach K.V., e-mail: derkach_k@list.ru

Citation. Derkach K.V., Basova N.E., Shpakov A.O. Potentiation of the restorative effect of semaglutide on metabolic and hormonal parameters in rats with diet-induced type 2 diabetes mellitus with intranasally administered insulin. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):199–210. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250517

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является широко распространенным социально значимым заболеванием, которым, по данным Международной диабетической федерации, в мире болеют до полумиллиарда человек. При этом используемые в настоящее время фармакологические препараты не всегда дают необходимый результат и характеризуются значимыми побочными эффектами, что обусловлено различной этиологией и патогенезом СД2 и его осложнений, а также ча-

сто используемой практикой выбора достаточно высоких доз препаратов, обеспечивающих быстрое достижение терапевтического действия. Наряду с метформином и инъекционным инсулином, для лечения СД2 в последние годы стали широко применять инкретиномиметики – агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Наибольшую эффективность среди них демонстрирует семаглутид, который является эффективным стимулятором рецепторов ГПП-1, в том числе локализованных на поверхности секрети-

рующих инсулин панкреатических β -клеток, и имеет длительный период полувыведения благодаря способности образовывать устойчивые комплексы с альбумином и наличию замены аланина на α -аминоизомасляную кислоту в положении 8, что предотвращает его разрушение протеолитическими ферментами, включая специфичную к ГПП-1 дипептидилпептидазу-4. У пациентов с СД2 семаглутид не только нормализует первую и вторую фазу секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови, улучшая, тем самым, глюкозный гомеостаз и восстанавливая метаболические и гормональные показатели [1], но также нормализует пищевое поведение и массу тела [2, 3] и положительно влияет на функции сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем, поскольку в сердце, сосудах и гипоталамусе в значительных количествах локализованы рецепторы ГПП-1, мишени действия семаглутида [1, 4]. При этом, несмотря на то, что тиреоидная система является одним из ключевых регуляторов чувствительности к инсулину и энергетического обмена, включая глюкозный гомеостаз [5, 6], влияние терапии семаглутидом или его комбинациями на гормональный статус этой системы практически не изучено [7, 8].

Однако применение семаглутида как при пероральном, так и при подкожном введении препарата сопровождается рядом нежелательных эффектов, среди которых наиболее часто встречаются расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) и нарушения пищевого поведения, приводящие к метаболическим изменениям в организме [2, 9, 10]. Реже отмечаются гепатобилиарные расстройства, такие как острый панкреатит и желчнокаменная болезнь [11]. Снижение фармакологической дозы семаглутида без ущерба для его терапевтического действия является перспективным подходом для предотвращения этих побочных эффектов и может быть достигнуто с использованием препаратов, повышающих ГПП-1-опосредуемый сигналинг как в ЦНС, так и на периферии. Одним из подходов является применение интраназально вводимого инсулина (ИВИ), который, минуя гематоэнцефалический барьер, попадает непосредственно в структуры мозга и, воздействуя на инсулиновую сигнальную систему в гипоталамических нейронах, нормализует нарушенную при СД2 центральную регуляцию периферического метаболизма и глюкозного гомеостаза, а также восстанавливает интегративные взаимосвязи между другими гипоталамическими системами, включая регулируемую ГПП-1. Тем самым, ИВИ при СД2 не только сам оказывает корректирующее действие на широкий спектр метаболических и гормональных показателей, но

и способен модулировать соответствующие эффекты других гормональных агентов и фармакологических препаратов. Так, ранее нами показано, что ИВИ усиливает нормализующее влияние сравнительно низких доз метформина на метаболические и гормональные показатели у крыс с СД2, что обусловлено как синергизмом сигнальных путей инсулина и метформина в гипоталамусе, так и однонаправленным воздействием ИВИ и метформина на периферическую инсулиновую чувствительность [12, 13].

Целью работы было сравнительное изучение эффектов совместного и отдельного введения семаглутида и ИВИ самцам крыс с СД2, индуцированным длительной высокожировой диетой и низкой дозой стрептозотоцина, на массу тела и жировой ткани, а также на метаболические и гормональные показатели, в том числе и на уровни тиреоидных гормонов.

Материал и методы

Животные

В экспериментах использовали двухмесячных самцов крыс линии Вистар. Предварительно в течение 10 дней животные проходили акклиматизацию, во время которой их содержали на стандартной диете (гранулированный сухой корм) со свободным доступом к пище и воде. В каждую клетку помещали по 6 крыс при режиме освещения 12 ч день/12 ч ночь и температуре окружающего воздуха 21–24 °С. Все процедуры с животными проводили в соответствии с требованиями Комиссии по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии РАН (протокол № 4-4/2023 от 25.04.2023), а также European Communities Council Directive 1986 (86/609/EEC) и «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Создание модели СД2 и дизайн назначения препаратов

Модель СД2 вызывали с помощью высокожировой диеты (ежедневно 5–7 г смеси, содержащей 52,4 % свиного сала, 41,7 % творога, 5 % печени, 0,5 % L-метионина, 0,2 % пекарских дрожжей, 0,2 % хлористого натрия) продолжительностью 15 недель и однократной инъекции стрептозотоцина (Sigma-Aldrich, США) в низкой дозе (15 мг/кг, внутривентриально) на 10-й неделе диеты, как описано ранее [14]. При этом животные с диабетом сохраняли свободный доступ к сухому гранулированному корму на протяжении всего эксперимента. Суточное потребление сухого корма контрольными крысами составило в среднем 20–25 г в сутки (энергетическая ценность 2,95 ккал/г), в

то время как в диабетической группе оно не превышало 15 г в сутки. У животных еженедельно контролировали массу тела и раз в две недели – постпрандиальный уровень глюкозы в крови. Через 4 недели после инъекции стрептозотоцина (за неделю до начала обработки семаглутидом и ИВИ) крыс тестировали на маркеры СД2, отбирая животных с такими признаками СД2, как повышение массы тела (в среднем на 10 % по сравнению с контролем) и нарушенная толерантность к глюкозе, что подтверждалось уровнем глюкозы в крови более 7 ммоль/л через 120 мин после ее введения в интраперитонеальном тесте (ИГТТ). Диабетических крыс затем случайным образом делили на группы и лечили исследуемыми препаратами или их комбинациями в течение четырех недель (16–19 недели эксперимента), продолжая при этом содержать животных на высокожировой диете. При этом семаглутид и ИВИ были взяты в сравнительно низких дозах на основании ранее полученных нами и другими авторами результатов [15, 16]. В общей сложности были сформированы следующие группы (в каждой по 6 крыс): контроль (К), диабетические крысы без назначения препаратов (Д) и получавшие семаглутид в дозе 50 мкг/кг/сутки подкожно (ДС), ИВИ в дозах 0,5 и 2,0 МЕ на крысу в сутки (ДИ0,5, ДИ2) и совместно семаглутид и ИВИ (ДСИ0,5, ДСИ2). Группы К и Д вместо препаратов в те же сроки и в тех же объемах получали соответствующие растворители – 0,9%-й раствор NaCl (100 мкл) подкожно и 0,1 М цитратный буфер (20 мкл) интраназально.

Проведение ИГТТ и определение уровней глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), гормонов и липидов в крови

ИГТТ осуществляли за 3 дня до завершения эксперимента путем внутрибрюшинной инъекции крысам раствора глюкозы (из расчета 2 г/кг массы тела) с определением уровня глюкозы в крови до введения (нулевая точка) и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения. Перед тестированием крыс лишали корма на 10 ч, оставляя свободный доступ к воде. Для каждой кривой зависимости концентрации глюкозы в крови от времени рассчитывали значение AUC_{0-120} как интегрированную площадь под этой кривой, выражая ее в условных единицах. Концентрацию глюкозы оценивали с помощью глюкометра (LifeScan (Johnson&Johnson)), США) и тест-полосок «One Touch Ultra» (LifeScan). Уровни инсулина и лептина в крови, взятой из хвостовой вены до и через 120 мин после глюкозной нагрузки в ИГТТ, оценивали с помощью ИФА-наборов «Rat Insulin ELISA kit» (Mercodia AB, Швеция) и «ELISA for Leptin,

Rat» (Cloud-Clone Corp., США). Перед проведением ИГТТ, натощак, у крыс измеряли уровни HbA1c, триглицеридов и общего холестерина, а также забирали образцы крови для определения концентрации свободных жирных кислот (СЖК). Содержание HbA1c оценивали экспресс-методом с помощью набора «Multi Test HbA1c System kit» (Polymer Technology Systems, Inc., США), триглицеридов и общего холестерина – с помощью тест-полосок «MulticareIN» (Biochemical Systems International S.p.A., Италия), СЖК – с помощью набора «NEFA FS» (Diasys Diagnostic Systems, Германия). Непосредственно перед выведением из эксперимента из хвостовой вены крыс забирали кровь для определения уровней свободного тироксина (fT4) и свободного трийодтиронина (fT3), для чего использовали наборы фирмы «Иммунотех» (Россия). Индекс инсулиновой резистентности (ИР) рассчитывали как произведение концентраций глюкозы и инсулина в крови, выражая в условных единицах.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Для проверки равенства дисперсий применяли критерий Левена. Данные, имеющие нормальное распределение, обрабатывали с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия Тьюки и представляли как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для данных с распределением, отличным от нормального, сравнения между группами проводили с помощью Н-теста Краскела – Уоллиса, попарные сравнения – с помощью U-теста Манна – Уитни с введением поправки на количество групп. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Масса тела и жировой ткани, а также доля жировой ткани у диабетических крыс были значимо больше, чем в контроле (табл. 1). Лечение крыс с СД2 семаглутидом снижало эти показатели, но они по-прежнему оставались выше, чем в контроле. ИВИ в обеих дозах на них не влиял. При совместном применении семаглутида и ИВИ отмечали более выраженное снижение массы тела и жировой ткани и доли жира в организме диабетических животных, причем в группе ДСИ0,5 эффект комбинированной терапии на массу жи-

Таблица 1. Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на массу тела, жировой ткани и долю жировой ткани

Table 1. The effect of four-week treatment of male rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on the body weight and adipose tissue and the proportion of adipose tissue

Группа	Масса тела, г	Масса жировой ткани, г	Доля жировой ткани, %
К	340,7 ± 7,2	7,1 [6,0; 8,6]	2,13 [1,81; 2,37]
Д	430,0 ± 13,2*	20,9 [16,0; 25,5]*	4,83 [4,01; 5,54]*
ДС	384,5 ± 9,0*. [#]	11,1 [9,8; 13,9]*. [#]	3,00 [2,62; 3,44]*. [#]
ДИ0,5	416,8 ± 9,2*	19,0 [14,5; 20,4]*	4,39 [3,74; 4,84]*
ДИ2	408,8 ± 15,3*	18,0 [12,6; 20,8]*	4,35 [3,44; 4,79]*
ДСИ0,5	355,8 ± 10,6 [#]	9,0 [7,1; 9,6] ^{#,^}	2,46 [2,14; 2,63] ^{#,^}
ДСИ2	357,0 ± 12,9 [#]	8,9 [6,7; 10,6] ^{#,^}	2,51 [2,00; 2,75] ^{#,^}

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д, ^ – группы ДС.

ровой ткани и ее долю в организме был выражен в большей степени, чем в группе ДС (см. табл. 1).

У крыс с СД2 отмечали значимое повышение уровня глюкозы, в том числе через 120 мин после нагрузки в ИГТТ, и HbA1c в крови, а также значимое увеличение AUC₀₋₁₂₀ (табл. 2), что указывает на гипергликемию и нарушенную толерантность к глюкозе. При СД2 были также повышены стимулированный глюкозой (но не базовый) уровень инсулина, индексы ИР (базовый и через 120 мин после глюкозной нагрузки), а также содержание лептина (рис. 1, табл. 3), что свидетельствует о развитии постпрандиальной гиперинсулинемии, ИР и гиперлептинемии. Монотерапия семаглутидом нормализовала уровни глюкозы, HbA1c, инсулина и лептина, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину (см. рис. 1, табл. 2, 3),

в то время как ИВИ восстанавливал чувствительность к инсулину, снижая как его содержание, так и индекс ИР, а в группе ДСИ2 – также стимулированное глюкозой увеличение концентрации лептина (см. рис. 1, табл. 3). Совместное применение семаглутида и ИВИ демонстрировало высокую эффективность восстановления показателей глюкозного гомеостаза и чувствительности к инсулину и лептину, но значимые различия с группой ДС, получавшей лечение одним семаглутидом, были только в группе ДСИ2. В этой группе уровень глюкозы через 120 мин после глюкозной нагрузки в ИГТТ, содержание HbA1c и индексы ИР были значимы меньше, чем в группе ДС (см. табл. 2).

У диабетических крыс были повышены уровни триглицеридов, общего холестерина и СЖК

Таблица 2. Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на показатели глюкозного гомеостаза

Table 2. The effect of treatment of male rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on glucose homeostasis

Группа	Содержание глюкозы до нагрузки, мМ	Содержание глюкозы через 120 мин после нагрузки, мМ	AUC ₀₋₁₂₀ , отн. ед.	Содержание HbA1c, %
К	4,3 ± 0,2	5,2 ± 0,2	1220 [1099; 1247]	4,0 ± 0,1
Д	6,3 ± 0,3*	8,2 ± 0,4*	1703 [1606; 1958]*	6,1 ± 0,4*
ДС	4,9 ± 0,2 [#]	6,4 ± 0,4 [#]	1315 [1229; 1500] [#]	5,1 ± 0,1*. [#]
ДИ0,5	5,7 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	1574 [1411; 1674]*	5,7 ± 0,2*
ДИ2	5,6 ± 0,3*	6,9 ± 0,4*. [#]	1322 [1099; 1848]	5,2 ± 0,2*
ДСИ0,5	4,5 ± 0,3 [#]	5,5 ± 0,2 [#]	1177 [1107; 1322] [#]	4,7 ± 0,2 [#]
ДСИ2	4,3 ± 0,2 ^{#,^}	5,1 ± 0,3 ^{#,^}	1204 [1060; 1267] [#]	4,3 ± 0,2 ^{#,^}

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д, ^ – группы ДС.

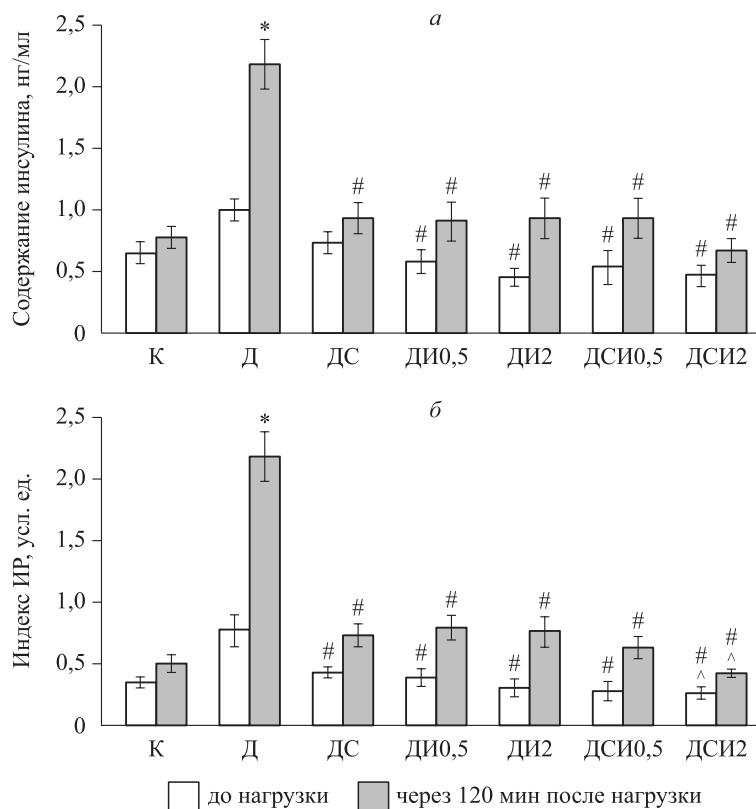


Рис. 1. Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на уровень инсулина в крови и индекс ИР до и через 120 минут после нагрузки глюкозой; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д, ^ – группы ДС

Fig. 1. The effect of treatment of male rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on blood insulin level and on insulin resistance indices before and 120 minutes after glucose loading; * – $p < 0.05$ compared to control, # – $p < 0.05$ compared to diabetic group, ^ – $p < 0.05$ compared to diabetic group receiving semaglutide

Таблица 3. Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на уровень лептина в крови и показатели липидного обмена

Table 3. The effect of treatment of rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on blood leptin levels and on lipid metabolism

Группа	Содержание лептина до нагрузки, нг/мл	Содержание лептина через 120 мин после нагрузки, нг/мл	Содержание триглицеридов, мМ	Содержание общего холестерина, мМ	Содержание СЖК, мМ
К	1,69 ± 0,28	2,96 [2,10; 4,13]	1,85 ± 0,08	4,07 [3,52; 4,76]	3,40 ± 0,29
Д	3,14 ± 0,40*	11,53 [7,19; 14,14]*	2,75 ± 0,16*	5,21 [4,38; 5,96]*	4,50 ± 0,22*
ДС	1,92 ± 0,30	4,92 [2,92; 6,42]#	2,06 ± 0,14#	4,68 [4,15; 5,36]	3,79 ± 0,20
ДИ0.5	2,58 ± 0,21	6,39 [5,59; 9,04]*	2,80 ± 0,31*	4,86 [3,84; 5,85]	4,49 ± 0,34*
ДИ2	2,64 ± 0,32	7,09 [5,85; 7,67]*#	2,66 ± 0,26*	4,70 [3,71; 5,69]	4,19 ± 0,29
ДСИ0.5	1,68 ± 0,19#	4,32 [2,82; 5,30]#	1,94 ± 0,18#	4,21 [3,77; 4,56]	3,91 ± 0,32
ДСИ2	1,71 ± 0,28#	3,88 [2,65; 4,93]#	1,91 ± 0,20#	4,09 [3,35; 4,52]#	3,53 ± 0,25#

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д.

(см. табл. 3). Лечение семаглутидом нормализовало показатели липидного обмена, которые в группе ДС не отличались от контроля; при этом содержание триглицеридов в группе ДС было меньше, чем в диабетической (см. табл. 3). При совместном применении семаглутида и ИВИ восстанавливающий эффект усиливался; так, в отличие от монотерапии семаглутидом, в группе ДСИ2 уровни общего холестерина и СЖК были значимо ниже, чем в группе Д (см. табл. 3). Это указывает на способность семаглутида нормализовать показатели липидного обмена и на усиление его эффекта при совместном применении с ИВИ.

На заключительном этапе исследовали влияние терапии семаглутидом и ИВИ на уровни тиреоидных гормонов в крови, которые при СД2 были значимо снижены (рис. 2). Семаглутид частично восстанавливал содержание fT4 и fT3, но значимые различия с группой Д были только в случае fT3, эффекторного гормона тиреоидной оси. Монотерапия ИВИ также восстанавливала концентрацию тиреоидных гормонов, которая в случае fT4 была значимо больше, чем в группе Д. При совместном воздействии отмечали повышение до контрольного уровня концентрации fT3 в крови диабетических крыс, причем имелись различия не только с группой Д, но и с группой ДС, что свидетельствует о потенцирующем влиянии ИВИ на нормализующий уровень fT3 эффект семаглутида. В группе ДСИ2 увеличивалось соотношение fT3/fT4 в сравнении как с группой Д, так и с группой ДС (см. рис. 2), что указывает на усиление конверсии тироксина в трийодтиронин в условиях комбинированной терапии.

Обсуждение

Семаглутид, применяемый при лечении СД2 и метаболического синдрома, характеризуется широким спектром восстанавливающих эффектов на метаболические и гормональные показатели у пациентов с СД2, среди которых снижение массы тела и жировой ткани [2, 3, 17, 18], нормализация глюкозного гомеостаза и уменьшение толерантности к глюкозе [17–19], улучшение чувствительности к инсулину и лептину [19] и показателей липидного обмена [17]. Нами у половозрелых самцов крыс с СД2, индуцированным длительной (15 недель) высокожировой диетой и однократным введением низкой дозы стрептозотоцина (на 10-й неделе диеты), показаны снижение массы тела и жировой ткани, удельной доли жира в организме, нормализация толерантности глюкозы, восстановление чувствительности к инсулину, ослабле-

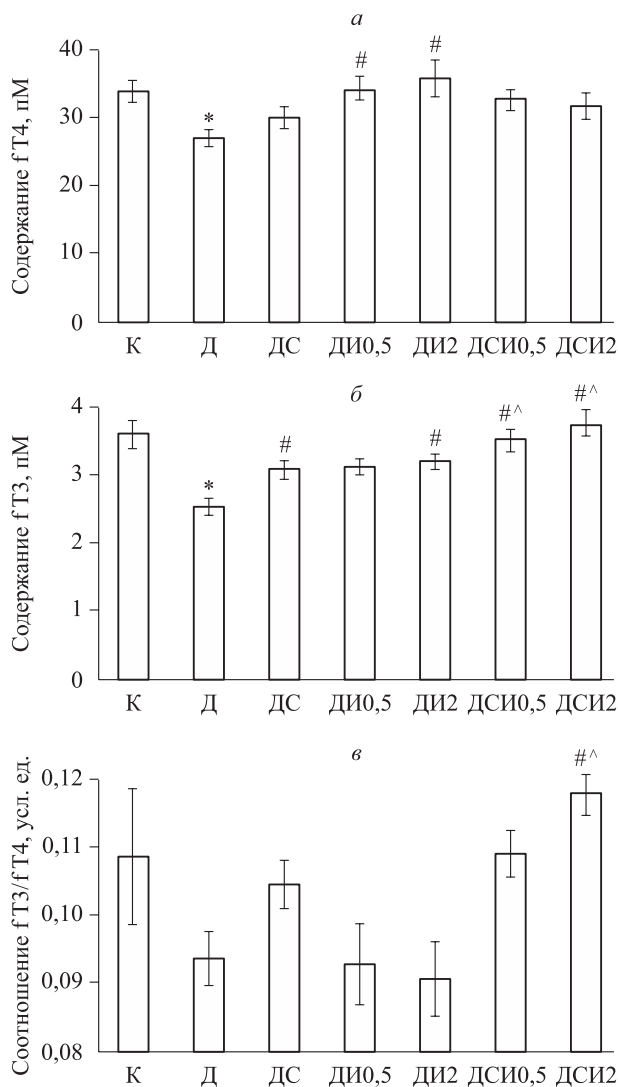


Рис. 2. Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на уровни тиреоидных гормонов в крови; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д, ^ – группы ДС

Fig. 2. The effect of treatment of rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on the levels of thyroid hormones in the blood; * – $p < 0.05$ compared to control group, # – $p < 0.05$ compared to diabetic group, ^ – $p < 0.05$ compared to diabetic group receiving semaglutide

ние гиперлептинемии и гипертриглицеридемии при четырехнедельном лечении семаглутидом (см. табл. 1–3, рис. 1). При лечении семаглутидом животных с экспериментальными моделями СД2, ожирения и неалкогольной жировой болезни печени другие авторы также отмечали уменьшение массы тела, улучшение глюкозного и липидного гомеостаза, снижение резистентности к инсули-

ну и лептину [20–23]. Эти эффекты семаглутида были обусловлены нормализацией пищевого поведения, в том числе через центральные механизмы [15], повышением инсулиновой чувствительности тканей посредством восстанавливающего воздействия семаглутида на функциональную активность β -клеток поджелудочной железы [22], а также путем интенсификации образования адипоцитов бурого жира вследствие изменения метаболизма и митохондриальной динамики в их клетках-предшественниках [24, 25].

Несмотря на отчетливо выраженный терапевтический эффект семаглутида при СД2 и ожирении, его применение у значительной части больных оказывается малоэффективным или вовсе не приносит желаемого результата. Так, при лечении пациентов с СД2 и ожирением семаглутидом, назначаемым в дозе 2,4 мг один раз в неделю (наиболее эффективная терапевтическая доза, одобренная для монотерапии подкожно вводимым семаглутидом) только в 46 % случаев отмечали снижение массы тела более чем на 10 % и только в 68 % – уменьшение содержания HbA1c в крови ниже 6,5 % [26]. Повышение дозы семаглутида с целью оптимизации его терапевтического эффекта у ряда пациентов вызывает значимые побочные эффекты, которые могут нести определенные риски для здоровья и стать основанием для прекращения приема препарата [27, 28].

Одним из подходов для решения этой проблемы является применение комбинированной терапии с помощью семаглутида (или других агонистов рецептора ГПП-1) и препаратов, способных положительно модулировать терапевтические эффекты семаглутида в условиях СД2 и ожирения и/или существенно дополняющих эти эффекты. Среди возможных вариантов такой терапии предложены комбинации семаглутида с инъекционным инсулином [19, 29], метформином [30, 31], ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 [32], пептидным антагонистом рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида [33]. Нами в качестве перспективного варианта такой комбинированной терапии предложено сочетание семаглутида и ИВИ, что обусловлено следующими обстоятельствами. Ранее нами и другими авторами показана способность ИВИ усиливать чувствительность периферических тканей к инсулину [34], что может обеспечить потенцирование эффекта семаглутида, направленного на ослабление ИР при СД2 и ожирении. Наряду с этим, ИВИ и семаглутид снижают аппетит, тем самым препятствуя избыточному потреблению калорий при СД2 и ожирении

и восстанавливая энергетический баланс в организме [2, 34], что также может вносить значимый вклад в синергизм их эффектов при совместном применении. Важно отметить и то, что ИВИ при СД2 и ассоциированных с ним нейродегенеративных расстройствах демонстрирует отчетливо выраженный нейропротекторный эффект, в основе которого лежит его противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие на нейроны и глиальные клетки [34], что положительно сказывается на функционировании как ЦНС, так и периферических органов и тканей и, тем самым, опосредованно способствует терапевтическому эффекту семаглутида.

Выполненные эксперименты подтвердили наши предположения в отношении более высокой эффективности совместного применения ИВИ и семаглутида в сравнении с монотерапией семаглутидом. При этом продемонстрированы отличия в эффектах комбинации семаглутида и ИВИ в зависимости от используемой дозы последнего. ИВИ в суточной дозе 0,5 МЕ на крысу в сутки более эффективно потенцировал восстанавливающий эффект семаглутида на массу жировой ткани и долю жира в организме (см. табл. 1). В то же время при использовании комбинации семаглутида с более высокой дозой ИВИ (2,0 МЕ на крысу в сутки) отмечали нормализацию уровня глюкозы в крови через 120 мин после глюкозной нагрузки (см. табл. 2) как показателя переносимости организма к глюкозе, нормализацию содержания HbA1c в крови (см. табл. 2) как интегрального показателя гликемии на протяжении длительного времени и восстановление индексов ИР, базального и в условиях глюкозной нагрузки, свидетельствующее о нормализации чувствительности тканей к инсулину (см. рис. 1).

Как известно, тиреоидная система играет исключительно важную роль не только в контроле энергетического обмена и термогенеза, но также опосредованно вовлечена в регуляцию инсулиновой чувствительности и глюкозного гомеостаза [5, 6]. Поскольку при СД2 и ожирении наблюдается широкий спектр нарушений функций щитовидной железы, в том числе развиваются гипотиреоидные состояния [35, 36], то мониторинг уровней тиреоидных гормонов, на основании которого оценивается функциональная активность тиреоидной системы, может стать ценным инструментом как для изучения механизмов и мишеней действия антидиабетической терапии, так и для оценки ее эффективности в отношении дисфункций эндокринной системы при СД2 и ожирении. Парадоксально, но данные о влия-

нии семаглутида на показатели тиреоидной системы фрагментарны и противоречивы [7, 8], а в отношении комбинаций семаглутида с другими препаратами отсутствуют. Нами показано, что семаглутид частично восстанавливал нарушенный у диабетических крыс тиреоидный статус, а при совместном применении с ИВИ этот эффект усиливался. При этом в группах с введением семаглутида и ИВИ повышение в крови уровня fT3 превосходило не только у диабетических крыс без лечения, но и у диабетических крыс с лечением одним семаглутидом. Наряду с этим в группе ДСИ2 показано увеличение соотношения fT3/fT4 по сравнению с группами Д и ДС, т.е. ИВИ в дозе 2,0 МЕ на крысу в сутки не только усиливал стимулирующее влияние семаглутида на продукцию тиреоидных гормонов, но и ускорял конверсию тироксина в трийодтиронин, которая катализируется дейодиназой 2 типа и, в меньшей степени, дейодиназой 1 типа [37, 38]. Ранее нами показано, что ИВИ стимулирует продукцию тиреоидных гормонов в условиях различных по тяжести форм СД 1 типа [16]. Предполагается, что этот эффект реализуется на уровне гипоталамической регуляции активности тиреоидной оси, в пользу чего свидетельствует значимое повышение уровня тиреотропного гормона при введении животным ИВИ [16]. Изучение стимулирующего влияния семаглутида и его комбинации с ИВИ на тиреоидную ось и функции щитовидной железы представляет дополнительный интерес в связи с клиническими данными о возможных рисках развития рака щитовидной железы при длительной терапии семаглутидом, хотя эти сведения до сих пор не получили надлежащего подтверждения [10]. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости более пристального изучения проблемы влияния семаглутида и его комбинаций на эндокринную систему, и в первую очередь на гормональный статус и морфологические характеристики щитовидной железы.

Заключение

При лечении пациентов с СД2 и ожирением с помощью семаглутида требуемый терапевтический эффект достигается только у части пациентов, что обусловлено различиями в этиологии и патогенезе СД2, а также различным функциональным состоянием регулируемых ГПП-1 сигнальных и эффекторных систем в тканях-мишенях. Одним из путей повышения эффективности семаглутида и расширения спектра его терапевтического действия может быть совместное применение с другими препаратами, в том числе с

ИВИ, который не только проявляет нейропротекторный эффект, но и через центральные механизмы восстанавливает ряд метаболических и гормональных показателей. Нами впервые показано, что совместное применение в течение четырех недель сравнительно низких доз семаглутида (50 мкг/кг/сутки) и ИВИ (0,5 и 2,0 МЕ на крысу в сутки) приводит к нормализации массы тела и жировой ткани, восстановлению глюкозного гомеостаза, инсулиновой чувствительности, ослаблению гиперлептинемии, нормализации липидного обмена. Комбинация семаглутида и ИВИ в отношении ряда исследуемых показателей по эффективности превосходила монотерапию семаглутидом. Показано восстанавливающее действие комбинации семаглутида и ИВИ на уровни тиреоидных гормонов в крови крыс, сниженные при СД2. Полученные данные указывают на перспективность применения комбинированной терапии семаглутидом и ИВИ для коррекции метаболических и гормональных нарушений при СД2, а также свидетельствуют в пользу дальнейшего изучения эффективности и безопасности такой терапии как на экспериментальных моделях, так и в клинике.

Список литературы / References

1. Aroda V.R., Ahmann A., Cariou B., Chow F., Davies M.J., Jódar E., Mehta R., Woo V., Lingvay I. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUS-TAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab.* 2019;45(5):409–418. doi: 10.1016/j.diabet.2018.12.001
2. Blundell J., Finlayson G., Axelsen M., Flint A., Gibbons C., Kvist T., Hjerpested J.B. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19(9):1242–1251. doi: 10.1111/dom.12932
3. Gibbons C., Blundell J., Tetens Hoff S., Dahl K., Bauer R., Baekdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2021;23(2):581–588. doi: 10.1111/dom.14255
4. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., ... Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
5. Kapadia K.B., Bhatt P.A., Shah J.S. Association between altered thyroid state and insulin resistance.

J. Pharmacol. Pharmacother. 2012;3(2):156–160. doi: 10.4103/0976-500X.95517

6. Martinez B., Ortiz R.M. Thyroid hormone regulation and insulin resistance: insights from animals naturally adapted to fasting. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(2):141–151. doi: 10.1152/physiol.00018.2016

7. Hauge C., Breitschaft A., Hartoft-Nielsen M.L., Jensen S., Bækdal T.A. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2021;17(9):1139–1148. doi: 10.1080/17425255.2021.1955856

8. Wilcox L., van Dril E. Suppressed thyroid stimulating hormone levels after initiation of a subcutaneous glucagon-like peptide-1 receptor agonist in a post-thyroidectomy patient managed with levothyroxine case report. *J. Am. Pharm. Assoc.* (2003). 2024;64(6):102185. doi: 10.1016/j.japh.2024.102185

9. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., Deanfield J., Emerson S.S., Esbjerg S., Hardt-Lindberg S., Hovingh G.K., Kahn S.E., Kushner R.F., ... Ryan D.H. Semaglutide and Cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2023;389(24):2221–2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563

10. Feier C.V.I., Vonica R.C., Faur A.M., Streinu D.R., Muntean C. Assessment of thyroid carcinogenic risk and safety profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) therapy for diabetes mellitus and obesity: a systematic literature review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(8):4346. doi: 10.3390/ijms25084346

11. Tan H.C., Dampil O.A., Marquez M.M. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. ASEAN Fed. Endocr. Soc.* 2022;37(2):65–72. doi: 10.15605/jafes.037.02.14

12. Деркач К.В., Иванцов А.О., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Эффективность комбинации метформина и интраназального инсулина для коррекции метаболических и гормональных нарушений у взрослых самцов крыс с метаболическим синдромом, вызванным нарушением грудного вскармливания. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии.* 2024;22(3):289–300. doi: 10.17816/RCF626249

Derkach K.V., Ivantsov A.O., Basova N.E., Shpakov A.O. Effectiveness of metformin in combination with intranasal insulin for the treatment of metabolic and hormonal disturbances in adult male rats with metabolic syndrome induced by impaired breastfeeding. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2024;22(3):289–300. [In Russian]. doi: 10.17816/RCF626249

13. Шпаков А.О., Деркач К.В. Способ совместного применения интраназально вводимого инсулина и перорально вводимого метформина для восстановления метаболических и гормональных показателей при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. Пат. 2824275 РФ; опубл. 07.08.2024.

Shpakov A.O., Derkach K.V. A method for the combined use of intranasally administered insulin and orally administered metformin to restore metabolic and hormonal parameters in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. Patent 2824275 RF; published 07.08.2024. [In Russian].

14. Derkach K.V., Pechalnova A.S., Sorokoumov V.N., Zorina I.I., Morina I.Y., Chernenko E.E., Didenko E.A., Romanova I.V., Shpakov A.O. Effect of a low-molecular-weight allosteric agonist of the thyroid-stimulating hormone receptor on basal and thyro-liberin-stimulated activity of thyroid system in diabetic rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(2):703. doi: 10.3390/ijms26020703

15. Gabery S., Salinas C.G., Paulsen S.J., Ahnfelt-Rønne J., Alanentalo T., Baquero A.F., Buckley S.T., Farkas E., Fekete C., Frederiksen K.S., ... Hogendorf W.F.J. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5(6):e133429. doi: 10.1172/jci.insight.133429

16. Derkach K.V., Bogush I.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The influence of intranasal insulin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in normal and diabetic rats. *Horm. Metab. Res.* 2015;47(12):916–924. doi: 10.1055/s-0035-1547236

17. Pantanetti P., Cangelosi G., Alberti S., di Marco S., Michetti G., Cerasoli G., di Giacinti M., Coacci S., Francucci N., Petrelli F., Ambrosio G., Grinta R. Changes in body weight and composition, metabolic parameters, and quality of life in patients with type 2 diabetes treated with subcutaneous semaglutide in real-world clinical practice. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1394506. doi: 10.3389/fendo.2024.1394506

18. Yang L., Duan X., Hua P., Wu S., Liu X. Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci.* 2024;29:60. doi: 10.4103/jrms.jrms_693_23

19. Chen B., Tao L., Tian M., Ji Z. Efficacy and safety of combination of semaglutide and basal insulin in patients with of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2025;66:564–572. doi: 10.1016/j.clnesp.2025.01.056

20. Liu D., Gu J., Shao W., Pang J., Qian X., Jin T. Comparison of beneficial metabolic effects of liraglutide and semaglutide in male C57BL/6J mice. *Can. J. Diabetes.* 2022;46(3):216–224.e2. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.08.012

21. Kloock S., Haerting N., Herzog G., Oertel M., Geiger N., Geier A., Sequeira V., Nickel A., Kohl-

- haas M., Fassnacht M., Dischinger U. Effects of NPY-2 receptor antagonists, semaglutide, PYY3-36, and empagliflozin on early MASLD in diet-induced obese rats. *Nutrients*. 2024;16(6):904. doi: 10.3390/nu16060904
22. Larsen A.T., Mohamed K.E., Melander S.A., Karsdal M.A., Henriksen K. The enduring metabolic improvement of combining dual amylin and calcitonin receptor agonist and semaglutide treatments in a rat model of obesity and diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2024;327(2):E145–E154. doi: 10.1152/ajpendo.00092.2024
23. Soto-Catalán M., Opazo-Ríos L., Quiceno H., Lázaro I., Moreno J.A., Gómez-Guerrero C., Egido J., Mas-Fontao S. Semaglutide improves liver steatosis and de novo lipogenesis markers in obese and type-2-diabetic mice with metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(5):2961. doi: 10.3390/ijms25052961
24. Martins F.F., Marinho T.S., Cardoso L.E.M., Barbosa-da-Silva S., Souza-Mello V., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Semaglutide (GLP-1 receptor agonist) stimulates browning on subcutaneous fat adipocytes and mitigates inflammation and endoplasmic reticulum stress in visceral fat adipocytes of obese mice. *Cell Biochem. Funct.* 2022;40(8):903–913. doi: 10.1002/cbf.3751
25. Zhu R., Chen S. Proteomic analysis reveals semaglutide impacts lipogenic protein expression in epididymal adipose tissue of obese mice. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1095432. doi: 10.3389/fendo.2023.1095432
26. Davies M., Færch L., Jeppesen O.K., Pakseresht A., Pedersen S.D., Perreault L., Rosenstock J., Shimomura I., Viljoen A., Wadden T.A., Lingvay I., STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0
27. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., van Gaal L.F., Lingvay I., McGowan B.M., Rosenstock J., Tran M.T.D., Wadden T.A., ... STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(11):989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
28. Boianelli A., Nordell P., Earl J., Naylor J., Hornigold D., Jansson Löfmark R., Sundqvist M. Establishing a relationship between in vitro potency in cell-based assays and clinical efficacious concentrations for approved GLP-1 receptor agonists. *Pharmaceutics*. 2024;16(10):1310. doi: 10.3390/pharmaceutics16101310
29. Lingvay I., Benamar M., Chen L., Fu A., Jódar E., Nishida T., Riveline J.P., Yabe D., Zueger T., Réa R. Once-weekly IcoSema versus once-weekly semaglutide in adults with type 2 diabetes: the COMBINE 2 randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2025;68(4):739–751. doi: 10.1007/s00125-024-06348-5
30. Li J., Li K., Liu Z., Yu H., Zhang J. Efficacy and safety of semaglutide combined with metformin in treating T2DM with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transl. Res.* 2024;16(8):3545–3556. doi: 10.62347/RYLN5360
31. Gojani E.G., Wang B., Li D., Kovalchuk O., Kovalchuk I. Single and combined impact of semaglutide, tirzepatide, and metformin on β -cell maintenance and function under high-glucose-high-lipid conditions: a comparative study. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(1):421. doi: 10.3390/ijms26010421
32. Scheen A.J. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: pleiotropic cardiometabolic effects and add-on value of a combined therapy. *Drugs*. 2024;84(11):1347–1364. doi: 10.1007/s40265-024-02090-9
33. Yang B., Gelfanov V.M., El K., Chen A., Rohlfis R., DuBois B., Kruse Hansen A.M., Perez-Tilve D., Knerr P.J., D'Alessio D., ... Finan B. Discovery of a potent GIPR peptide antagonist that is effective in rodent and human systems. *Mol. Metab.* 2022;66:101638. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101638
34. Shpakov A.O., Zorina I.I., Derkach K.V. Hot spots for the use of intranasal insulin: cerebral ischemia, brain injury, diabetes mellitus, endocrine disorders and postoperative delirium. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3278. doi: 10.3390/ijms24043278
35. Han C., He X., Xia X., Li Y., Shi X., Shan Z., Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233
36. Hadgu R., Worede A., Ambachew S. Prevalence of thyroid dysfunction and associated factors among adult type 2 diabetes mellitus patients, 2000–2022: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2024;13(1):119. doi: 10.1186/s13643-024-02527-y
37. Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Compr. Physiol.* 2016;6(3):1387–1428. doi: 10.1002/cphy.c150027
38. Angela De Stefano M., Porcelli T., Schlumberger M., Salvatore D. Deiodinases in thyroid tumorigenesis. *Endocr. Relat. Cancer*. 2023;30(5):e230015. doi: 10.1530/ERC-23-0015

Сведения об авторах:

Деркач Кира Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkach_k@list.ru

Басова Наталия Евгеньевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Information about the authors:

Kira V. Derkach, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkach_k@list.ru

Natalia E. Basova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru

Alexandr O. Shpakov, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4293-3162,
e-mail: alex_shpakov@list.ru

Поступила в редакцию 07.04.2025

После доработки 03.06.2025

После повторной доработки 21.08.2025

Принята к публикации 22.08.2025

Received 07.04.2025

Revision received 03.06.2025

Second revision received 21.08.2025

Accepted 22.08.2025