
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ ЧЕТЫРЕХНЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СЕМАГЛУТИДОМ
И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ НА
ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ТИРЕОИДНОЙ И ГОНАДНОЙ СИСТЕМ
У САМЦОВ КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

© 2025 г. К. В. Деркач^{1, *}, И. И. Зорина¹, И. В. Федорчук¹, А. О. Шпаков^{1, 2}

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия*

²*Медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: derkach_k@list.ru*

Поступила в редакцию 31.03.2025 г.

После доработки 14.05.2025 г.

Принята к публикации 15.05.2025 г.

В настоящее время семаглутид, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), широко применяют для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) и ожирения, но его влияние на функции эндокринной системы, нарушенные при этих заболеваниях, остаются малоизученными. Отсутствуют данные о возможном усилении эффекта семаглутида в присутствии интраназально вводимого инсулина (ИВИ). Целью работы было изучить влияние четырехнедельной обработки половозрелых самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида (50 мкг/кг/сутки, подкожно) и его комбинации с ИВИ (2 МЕ/крыса/сутки) на гормональные показатели тиреоидной и гонадной систем. СД2 вызывали высокожировой диетой и низкой дозой стрептозотоцина. Наряду с показателями глюкозного гомеостаза и уровнем инсулина в крови животных оценивали уровни тиреоидных гормонов (fT4, tT4, fT3 и tT3), тиреотропного гормона (ТТГ), тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Показано, что у крыс с СД2 семаглутид снижает массу тела и жира, улучшает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, а также восстанавливает уровни трийодтиронина и периферическую конверсию тиреоидных гормонов. Совместное применение с ИВИ усиливало стимулирующие эффекты семаглутида на сниженные при СД2 уровни тиреоидных гормонов и нормализовало повышенный при СД2 уровень ТТГ и чувствительность щитовидной железы к ТТГ, оцениваемую по интегральному тиреоидному индексу. Как монотерапия семаглутидом, так и его комбинация с ИВИ частично восстанавливали сниженные при СД2 уровни тестостерона, предотвращая андрогенный дефицит. Тем самым семаглутид и его комбинация с ИВИ могут быть использованы для коррекции эндокринных нарушений при СД2, что важно для клинической эндокринологии и репродуктивной медицины.

Ключевые слова: эндокринная система, сахарный диабет, семаглутид, интраназальный инсулин, тиреоидный гормон, тиреотропный гормон, тестостерон

DOI: 10.7868/S2658655X25070051, **EDN:** MVPRSU

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних лет для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), метаболического синдрома и ожирения широко применяют синтетические аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые, как и ГПП-1, специфически связываются с рецепторами ГПП-1 и активируют зависимые от них сигнальные каскады в клетках-мишенях. В сравнении с эндогенным ГПП-1 его синтетические аналоги характеризуются повышенной устойчивостью к протеолизу и имеют большее время полужизни в кровотоке [1, 2]. Сравнительно недавно для лечения пациентов с СД2 и ожирением стали использовать семаглутид, структурный аналог ГПП-1, особенностями которого являются наличие жирнокислотного радикала, обеспечивающего образование прочных комплексов с альбумином и некоторыми другими транспортными белками крови, и замена остатка Ala⁸ на α -аминоизомасляную кислоту, что повышает стабильность семаглутида по отношению к протеолитическим ферментам, в том числе к дипептидпептидазе-4, которая с высокой эффективностью гидролизует и инактивирует природный ГПП-1 [3]. У пациентов с СД2 и ожирением и у животных с моделями этих заболеваний семаглутид и его аналоги нормализуют массу тела, пищевое поведение и липидный обмен, воздействуя на панкреатические клетки, восстанавливают секрецию инсулина и глюкозный гомеостаз, предотвращают дисфункции сердечно-сосудистой системы [4, 5]. Это во многом обусловлено локализацией рецепторов ГПП-1, мишеней семаглутида, во множестве клеток и тканей, включая панкреатические клетки, секретирующих инсулин (β -клетки) и его функциональный антагонист глюкагон (α -клетки), клетки сосудов, миоциты, нейроны гипоталамуса [6].

Важнейшей мишенью ГПП-1 является эндокринная система, которая претерпевает значительные изменения в условиях диабетической патологии. Однако данные о влиянии синтетических аналогов ГПП-1 на активность и гормональный статус центральных и периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осей при СД2 и ожирении немногочисленны и противоречивы [7–9], а в отношении семаглутида – единичны, причем напрямую не относятся к лечению пациентов с СД2 [10]. Поскольку одними из наиболее часто встречающихся осложнений СД2 и абдоминального ожирения являются заболевания щитовидной железы, в том числе аутоиммунный гипотиреоз [11, 12], и репродуктивные расстройства (андрогенная недостаточность у мужчин, синдром поликистозных яичников у женщин) [13, 14], то изучение влияния терапии семаглутидом и другими аналогами ГПП-1 на нарушенные при этих метаболических заболеваниях функции эндокринной системы имеет большое теоретическое и практическое значение.

Одним из путей повышения эффективности семаглутида и снижения его фармакологических доз может быть совместное его применение с другими антидиабетическими препаратами или с усилителями ГПП-1-сигналинга, такими как инъекционный инсулин [15], метформин [16], ингибиторы натрий/глюкозного транспортера-2 [17]. Перспективным кандидатом для усиления эффектов семаглутида может быть и интраназально вводимый инсулин (ИВИ). Минуя гематоэнцефалический барьер, при интраназальном способе введения инсулин транспортируется непосредственно в структуры мозга, включая гипоталамус, где локализованы инсулиновые рецепторы и другие компоненты инсулиновой сигнальной системы [18]. Поскольку в гипоталамических нейронах локализованы рецепторы ГПП-1, то колокализация в них компонентов инсулиновой и ГПП-1 сигнальных систем может опосредовать модулирующее влияние ИВИ на эффекты семаглутида как в отношении регуляции пищевого поведения, периферического метаболизма и инсулиновой чувствительности, так и функций эндокринной системы при СД2 и ожирении. Однако такие исследования в настоящее время отсутствуют.

Основываясь на вышесказанном, целью работы было изучить влияние семаглутида (50 мкг/кг/сутки подкожно) и его комбинации с ИВИ (2 МЕ/крыса/сутки) на гормональные показатели тиреоидной и гонадной систем у половозрелых самцов крыс с СД2, индуцированным длительной высокожировой диетой (15 недель) и низкой дозой стрептозотоцина (25 мг/кг однократно, внутрибрюшинно). Наряду с массой тела и жировой тканью, показателями глюкозного гомеостаза, уровнями инсулина и лептина для оценки гормонального статуса гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в крови животных оценивали уровни свободного (fT4) и общего (tT4) тироксина, свободного (fT3) и общего (tT3) трийодтиронина и тиреотропного гормона (ТТГ), а для оценки гормонального статуса гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси – уровни тестостерона (интегрированные по времени значения) и лютеинизирующего гормона (ЛГ).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные животные

Для экспериментов были взяты самцы крыс Wistar в возрасте 8–9 недель (масса тела 230–280 г), которых до этого, перед началом экспериментальных процедур, для акклиматизации в течение 10 дней содержали в клетках по 5–6 животных в каждой со свободным доступом к сухому гранулированному корму и питьевой воде. Крыс содержали в условиях стандартного режима освещения (день/ночь: 12 ч/12 ч) и при температуре 21–24 °С. Для измерения концентрации гормонов образцы крови отбирали из хвостовой вены, используя для обезболивания местный наркоз (введение 2%-ного раствора лидокаина в конечной дозе 2–4 мг/кг). По окончании эксперимента крыс декапитировали под общим наркозом (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг).

Модель сахарного диабета 2-го типа

СД2 вызывали комбинацией длительной (15 недель) высокожировой диеты и однократной инъекцией (через 10 недель) стрептозотоцина в дозе 25 мг/кг. Ежедневная обогащенная насыщенными жирами диета включала 5–7 г смеси, содержащей 52.4% свиного сала, 41.7% творога, 5% свиной печени, 0.5% L-метионина, 0.2% пекарских дрожжей и 0.2% NaCl, как описано ранее [19]. Животные диабетической группы сохраняли свободный доступ к сухому гранулированному корму, потребляя его в среднем по 10–15 г в сутки. Стрептозотцин (Sigma-Aldrich, США) растворяли в охлажденном 0.1 М натрий-цитратном буфере (pH 4.5), избегая попадания прямого солнечного света, и немедленно после этого внутрибрюшинно вводили крысам в объеме 300 мкл. Контрольные животные потребляли только стандартную диету (сухой гранулированный корм) в среднем 20–25 г (2.95 ккал/г) в сутки. Вместо стрептозотоцина в те же сроки и в том же объеме им внутрибрюшинно вводили его растворитель – 0.1 М Na-цитратный буфер (pH 4.5). За 2 недели до инъекции стрептозотоцина и в дальнейшем проводили еженедельный мониторинг массы тела животных и один раз в две недели оценивали уровень глюкозы в крови. Через 4 недели после обработки стрептозотцином оценивали чувствительность к глюкозе с помощью глюкозотолерантного теста (ГТТ). Для этого животным внутрибрюшинно вводили глюкозу (2 г/кг) и оценивали ее уровень через 120 мин после глюкозной нагрузки. Диабетическими считали животных с уровнем глюкозы через 120 мин не ниже 7 ммоль/л и с повышенной массой тела (на 10% и более выше, чем средняя масса тела в контрольной группе). В общей сложности под эти критерии подходило около 75% от получавших высокожировую диету животных. В те же сроки проводили ГТТ в контрольной группе крыс, исключая животных с уровнем глюкозы через 120 мин выше 5.5 ммоль/л.

Экспериментальные группы крыс и их лечение семаглутидом и интраназальным инсулином

Крыс с развившимся СД2 рандомизировали на группы, в каждой по 5 животных, и через неделю на фоне продолжающейся высокожировой диеты в течение 4 недель лечили семаглутидом, ИВИ и их комбинацией. Формировали следующие группы: контроль (С), диабет (D), диабет с обработкой семаглутидом в суточной дозе 50 мкг/кг подкожно (DSem), диабет с обработкой ИВИ в суточной дозе 2 МЕ/крысу (DI), диабет с обработкой совместно семаглутидом и ИВИ (DSemI). Животные групп С и D вместо семаглутида и ИВИ получали их растворители. Препараты вводили ежедневно утром, в промежутке времени от 10:00 до 11:00. Раствор коммерческого препарата семаглутида (Semaglutide J, JODAS EXPOIM, Pvt. Ltd., Индия) вводили микрошприцем подкожно, рассчитывая необходимый объем, исходя из концентрации препарата 1.34 мг/мл. Инсулин для интраназального введения растворяли в 0.1 М натрий-цитратном буфере, pH 4.5.

Глюкозотолерантный тест и оценка уровней глюкозы, инсулина и лептина

ГТТ осуществляли путем внутривентрального введения крысам 40%-ного раствора глюкозы (Глюкоза буфус, АО “Производственная фармацевтическая компания “Обновление””, Россия) в дозе 2 г/кг с мониторингом уровня глюкозы до введения (нулевая точка) и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения глюкозы. Перед тестированием животных лишали корма в течение 10 ч, оставляя свободный доступ к воде. Для полученных в ходе проведения ГТТ кривых “концентрация глюкозы, ммоль/л – время (мин)” рассчитывали значение AUC_{0-120} , представляющее собой интегрированную площадь под этими кривыми, и выражали его в условных единицах. Концентрацию глюкозы в крови крыс оценивали с помощью глюкометра (Life Scan Johnson & Johnson, США) и тест-полосок One Touch Ultra (LifeScan Inc., США). Концентрации инсулина и лептина в крови до и через 120 мин после глюкозной нагрузки оценивали с помощью ИФА-наборов Rat Insulin ELISA kit (Mercodia AB, Швеция) и ELISA for Leptin, Rat (Cloud-Clone Corp., США). Индекс инсулиновой резистентности (ИР) рассчитывали как произведение концентраций глюкозы и инсулина в крови до (индекс ИР0) или через 120 мин после глюкозной нагрузки (индекс ИР120) и выражали в условных единицах.

Оценка уровней тиреоидных гормонов, тестостерона и гипоталамических гликопротеиновых гормонов в крови

Концентрации fT4, tT4, fT3 и tT3 в крови крыс оценивали с помощью ИФА-наборов фирмы “Иммунотех” (Россия), концентрацию тестостерона – с помощью Testosterone-ELISA kit фирмы “Алкор Био” (Россия), концентрации ЛГ и ТТГ – с помощью ELISA for LH, Rat и ELISA for TSH, Rat (Cloud-Clone Corp., США) соответственно. Для оценки уровня тестостерона, принимая во внимание его колебания в зависимости от пищевого статуса и стрессовых воздействий, измерение проводили трижды – в 10:00, 13:00 и 16:00, рассчитывая показатель $AUC_{10.00-16.00}$, представляющий собой интегрированную площадь под кривыми “концентрация тестостерона, нмоль/л – время, ч (10:00–16:00)”, и выражали его в условных единицах. Уровни тестостерона и ЛГ в крови оценивали за сутки до окончания эксперимента, уровни тиреоидных гормонов и ТТГ – в последний день эксперимента при забое животных. Дополнительно через 2 недели после начала лечения оценивали уровни fT3 и fT4. Индекс периферической конверсии (ИПК) тиреоидных гормонов, отражающий эффективность превращения T4 в его биологически активный метаболит T3, рассчитывали как соотношение fT3/fT4. Интегральный тиреоидный индекс (ИТИ), показывающий баланс между секретируемым гипоталамизмом ТТГ и суммой

тиреоидных гормонов, рассчитывали как соотношение $(fT3 + fT4)/TTF$. Соотношение $AUC_{10.00-16.00}$ (тестостерон) / ЛГ демонстрировало чувствительность семенников к стероидогенному воздействию ЛГ. Все индексы выражали в условных единицах.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для статистической обработки данных, имевших нормальное распределение, применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Post hoc анализ проводили с использованием теста Тьюки. Все данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для данных с ненормальным распределением сравнения между группами проводили с помощью Н-теста Краскела – Уоллиса, попарные сравнения проводили с помощью U-теста Манна – Уитни. Апостериорный анализ был выполнен с использованием теста множественных сравнений Бонферрони. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (25%; 75%). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Четырехнедельная обработка диабетических крыс с помощью семаглутида значительно снижала массу тела и жировой ткани, а также уровни постпрандиальной глюкозы, индекс ИР и уровень лептина через 120 мин после глюкозной нагрузки (табл. 1, 2). Отмечалось частичное восстановление уровней глюкозы натощак, значения AUC_{0-120} для глюкозной кривой в ГТТ, стимулированного глюкозой уровня лептина, базовых значений индекса ИР и уровня лептина. Хотя эти значения в группе DSem значительно не отличались от диабетической группы, но при этом они не отличались и от контроля, в отличие от таковых в группе D (табл. 1, 2). Монотерапия ИВИ была менее эффективна, значительно снижала только уровни глюкозы, инсулина и индекс ИР через 120 мин после глюкозной нагрузки, а также частично восстанавливала индекс ИР₀ (табл. 1, 2). При совместном введении семаглутида и ИВИ отмечали снижение в сравнении с диабетической группой всех показателей, представленных в табл. 1 и 2, за исключением базового уровня лептина, который, однако, в группе DSemI, в отличие от такового в группе D, от контроля не отличался. Более того, индекс ИР₀ в группе DSemI был ниже, чем в группе DSem, что свидетельствует о потенцирующем влиянии ИВИ на вызываемое семаглутидом восстановление чувствительности к инсулину (табл. 2).

Таблица 1. Влияние четырехнедельной обработки самцов крыс с сахарным диабетом 2-го типа с помощью семаглутида, интраназально вводимого инсулина и их комбинации на массу тела и жировой ткани и показатели глюкозного гомеостаза

Группа	Масса тела, г	Масса жира, г	Глюкоза, натощак, мМ	Глюкоза, 120 мин, мМ	AUC_{0-120} , отн. ед.
C	349.6 $\pm$ 7.4	6.1 $\pm$ 0.4	4.04 $\pm$ 0.11	4.58 $\pm$ 0.21	1142 $\pm$ 78
D	433.4 $\pm$ 9.7***	19.0 $\pm$ 1.0***	5.50 $\pm$ 0.26***	7.86 $\pm$ 0.47***	1723 $\pm$ 68***
DSem	383.8 $\pm$ 13.3 [#]	10.1 $\pm$ 1.1 ^{###}	4.62 $\pm$ 0.26	5.94 $\pm$ 0.42 ^{##}	1427 $\pm$ 84
DI	405.4 $\pm$ 16.2*	15.5 $\pm$ 2.0***	5.24 $\pm$ 0.21**	6.10 $\pm$ 0.36*, [#]	1575 $\pm$ 116*
DSemI	368.8 $\pm$ 9.8 ^{##}	9.4 $\pm$ 1.3 ^{###}	4.48 $\pm$ 0.15 [#]	5.36 $\pm$ 0.29 ^{###}	1303 $\pm$ 75 [#]

Различия с контрольной (*, **, ***) и диабетической (#, ##, ###) группами статистически значимы при $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ соответственно. Данные представлены как $M \pm SEM$, число животных во всех группах равно 5.

Таблица 2. Влияние четырехнедельной обработки самцов крыс с сахарным диабетом 2-го типа с помощью семаглутида, интраназально вводимого инсулина и их комбинации на базовые и стимулированные глюкозой уровни инсулина и лептина и индекс инсулиновой резистентности

Группа	Инсулин [0], нг/мл	Инсулин [120], нг/мл	Индекс ИР [0], отн. ед.	Индекс ИР [120], отн. ед.	Лептин [0], нг/мл	Лептин [120], нг/мл
C	0.69 ± 0.16	0.93 ± 0.15	2.02 (1.78; 4.16)	4.37 ± 0.91	1.58 ± 0.29	2.33 ± 0.51
D	1.14 ± 0.15	2.11 ± 0.26**,&	4.92 (4.54; 8.84)*	16.24 ± 1.45***,&&	3.62 ± 0.40**	7.70 ± 1.21***,&
DSem	1.03 ± 0.13	1.40 ± 0.19	3.96 (3.60; 6.41)	8.21 ± 1.02###,&	2.55 ± 0.35	3.93 ± 0.64#
DI	0.70 ± 0.14	1.08 ± 0.19###,&	3.30 (2.16; 5.27)	6.42 ± 0.90###,&&	3.22 ± 0.44*	6.71 ± 0.74**,&&
DSemI	0.60 ± 0.10	0.88 ± 0.14##	2.56 (1.91; 3.36)###,§	4.58 ± 0.55###,&	2.01 ± 0.43	3.73 ± 0.48#,&

Различия с контрольной (*, **, ***) и диабетической (#, ##, ###) группами, а также с группой DSem (§) статистически значимы при $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ соответственно. Различия между значением в нулевой точке и через 120 мин после глюкозной нагрузки в одной и той же группе (&,&&) статистически значимы при $p < 0.05$, $p < 0.01$ соответственно. Данные представлены как $M \pm SEM$. Данные по индексу ИРО имели ненормальное распределение и представлены в виде медианы и межквартильных диапазонов (25%; 75%). Число животных во всех группах равно 5.

Гормональный статус тиреоидной системы у крыс с СД2 изучали через 2 недели (оценивали уровни fT4 и fT3) и более расширенно в конце эксперимента через 4 недели после начала лечения семаглутидом и ИВИ. У диабетических крыс отмечали снижение уровней fT4 и fT3, повышение уровня ТТГ (рис. 1, 2), а также значительное снижение ИТИ (табл. 3), что указывает на ослабление продукции тиреоидных гормонов тироцитами и снижение их чувствительности к ТТГ. Монотерапия семаглутидом через 2 и 4 недели нормализовала в сравнении с диабетической группой уровень fT3, но слабо влияла на уровень fT4 (рис. 1, 2). Наряду с этим через 4 недели отмечали нормализацию уровня ТТГ (рис. 2) и восстановление значения ИТИ, которые в группе DSem не отличались от контроля (табл. 3). ИВИ был эффективен в отношении восстановления уровней тиреоидных гормонов, в первую очередь Т4, но не влиял на повышенный уровень ТТГ (рис. 1, 2), вследствие чего в группе ДИ оставался сниженным ИТИ (табл. 3).

Комбинированная терапия приводила к восстановлению уровней тиреоидных гормонов (рис. 1, 2). В группе DSemI также отмечали нормализацию уровней ТТГ и ИТИ, которые достоверно отличались от таковых в группе D (рис. 1, табл. 3). Интересные закономерности были выявлены при оценке ИПК, который иллюстрирует интенсивность конверсии Т4 в Т3. При СД2 этот показатель не отличался от контроля, но значимо повышался при лечении крыс семаглутидом и его комбинацией с ИВИ, как через две, так и через 4 недели терапии. Это может указывать на стимулирующее влияние семаглутида на активность дейодиназ, катализирующих превращение Т4 в Т3. ИВИ через 4 недели, напротив, снижал значение ИПК как в сравнении с контролем, так и с диабетической группой (табл. 3).

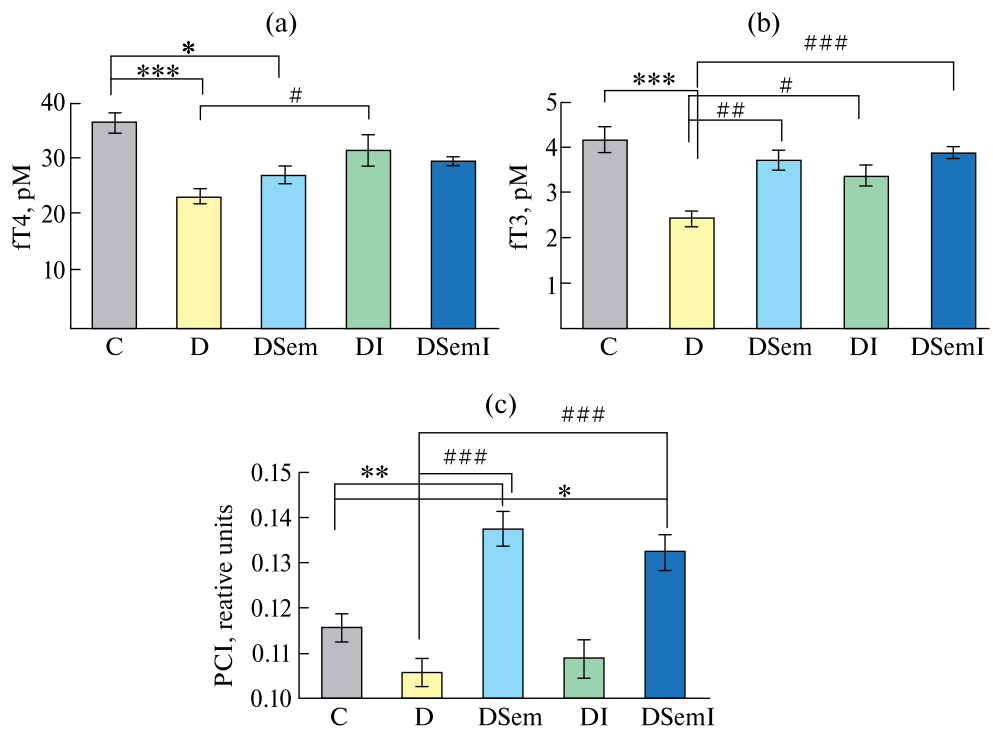


Рис. 1. Влияние двухнедельной обработки самцов крыс с сахарным диабетом 2-го типа с помощью семаглутида, интраназально вводимого инсулина и их комбинации на уровни fT4, fT3 и ИПК. Различия с контрольной (*, **, ***) и диабетической (#, ##, ###) группами статистически значимы при $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ соответственно. Данные представлены как $M \pm SEM$, число животных во всех группах равно 5. Обозначения групп на рисунке: C – контроль; D – диабет; DSem – диабетические крысы с обработкой семаглутидом; DI – диабетические крысы с обработкой интраназально вводимым инсулином; DSemI – диабетические крысы с совместной обработкой семаглутидом и интраназально вводимым инсулином.

Таблица 3. Влияние четырехнедельной обработки самцов крыс с сахарным диабетом 2-го типа с помощью семаглутида, интраназально вводимого инсулина и их комбинации на индекс периферической конверсии тиреоидных гормонов (ИПК) и интегральный тиреоидный индекс (ИТИ)

Группа	ИПК, fT3/fT4	ИТИ, (fT3+fT4)/TTГ
C	0.118 (0.116; 0.123)	66.8 (37.6; 104.7)
D	0.118 (0.113; 0.121)	16.0 (14.3; 31.8)*
DSem	0.141 (0.126; 0.143)*, ##	34.3 (28.5; 61.5)
DI	0.112 (0.107; 0.123)**, #	30.2 (23.0; 60.1)*
DSemI	0.141 (0.137; 0.149)**, ##	89.4 (35.5; 98.0)#

Различия с контрольной (*, **) и диабетической (#, ##) группами статистически значимы при $p < 0.05$, $p < 0.01$ соответственно. Данные имели ненормальное распределение и представлены в виде медианы и межквартильных диапазонов (25%; 75%). Число животных во всех группах равно 5. Индекс периферической конверсии тиреоидных гормонов (ИПК) рассчитывали как отношение fT3/fT4. Интегральный тиреоидный индекс рассчитывали как отношение суммы fT3 и fT4 к TTГ.

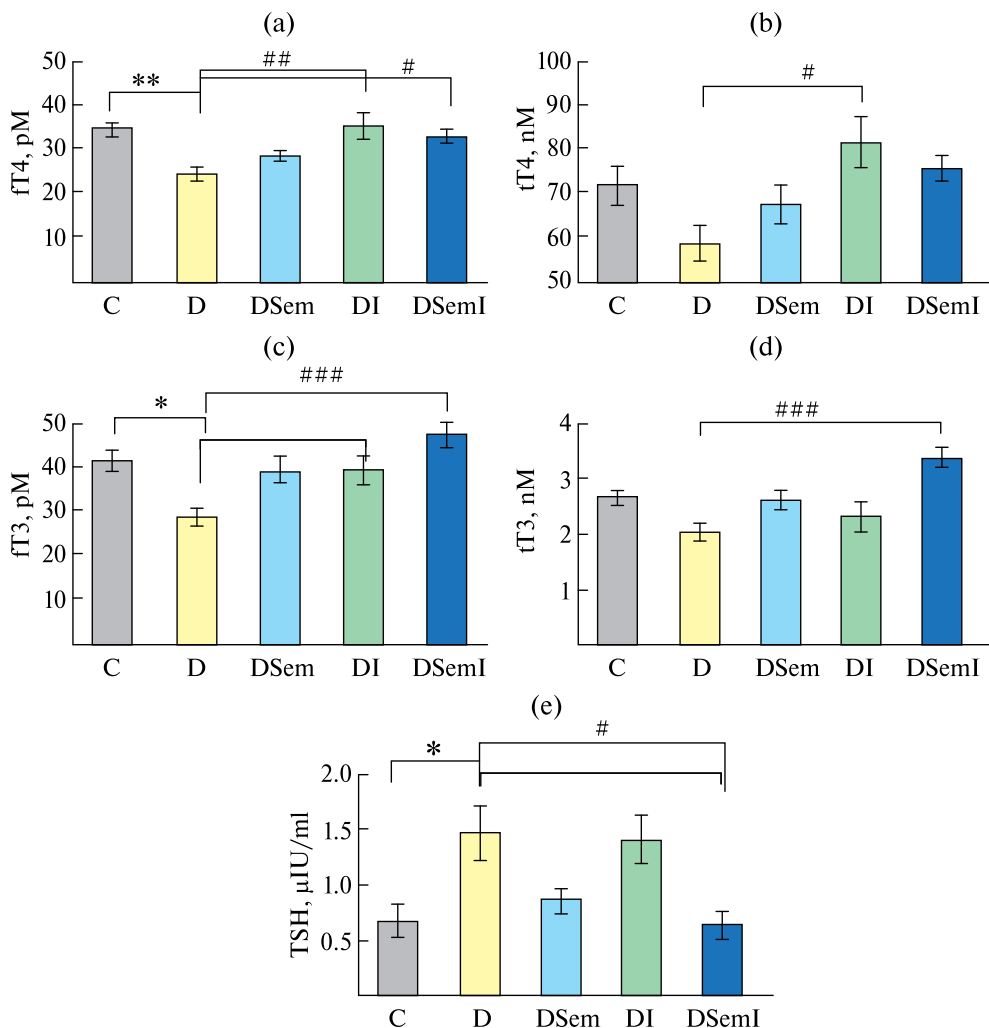


Рис. 2. Влияние четырехнедельной обработки самцов крыс с сахарным диабетом 2-го типа с помощью семаглутида, интраназально вводимого инсулина и их комбинации на уровни тиреоидных гормонов и ТТГ. Различия с контрольной (*, **) и диабетической (#, ##, ###) группами статистически значимы при $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ соответственно. Данные представлены как $M \pm SEM$, число животных во всех группах равно 5. Обозначения групп на рисунке: C – контроль; D – диабет; DSem – диабетические крысы с обработкой семаглутидом; DI – диабетические крысы с обработкой интраназально вводимым инсулином; DSemI – диабетические крысы с совместной обработкой семаглутидом и интраназально вводимым инсулином.

Оценка гормонального статуса гонадной оси показала развитие у СД2 крыс андрогенного дефицита, что выражалось в снижении уровня тестостерона в крови, оцениваемого по значению $AUC_{10.00-16.00}$ (рис. 3). Лечение семаглутидом, ИВИ и их комбинацией частично восстанавливало этот показатель, который в группах с лечением не отличался от контроля (рис. 3). При этом уровни ЛГ в крови и соотношение $AUC_{10.00-16.00}(\text{тестостерон})/\text{ЛГ}$, иллюстрирующее стероидогенный ответ семенников на эндогенный ЛГ, в исследуемых группах не различались (рис. 3).

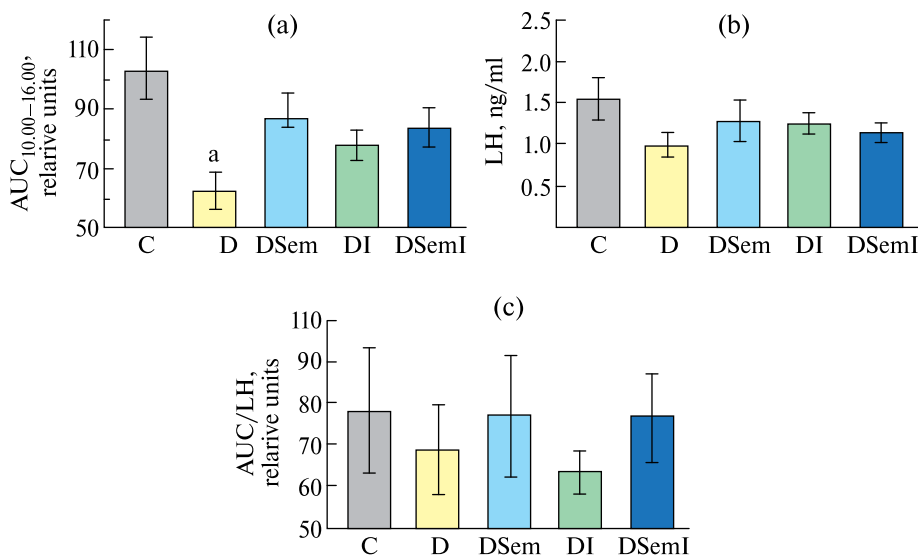


Рис. 3. Влияние обработки самцов крыс с сахарным диабетом 2-го типа с помощью семаглутида, интраназально вводимого инсулина и их комбинации на уровни тестостерона, оцениваемые по значению $AUC_{10.00-16.00}$, уровень ЛГ и соотношение $AUC_{10.00-16.00}$ (тестостерон)/ЛГ. Данные представлены как $M \pm SEM$, число животных во всех группах равно 5. Обозначения групп на рисунке: C – контроль; D – диабет; DSem – диабетические крысы с обработкой семаглутидом; DI – диабетические крысы с обработкой интраназально вводимым инсулином; DSemI – диабетические крысы с совместной обработкой семаглутидом и интраназально вводимым инсулином.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широкое применение семаглутида в клинике для лечения СД2, метаболического синдрома и абдоминального ожирения обусловлены его способностью нормализовать массу тела и жировой ткани, улучшать глюкозный гомеостаз и липидный обмен, нормализовать секрецию инсулина и инсулиновую чувствительность, а также предотвращать развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящем исследовании нами на экспериментальной модели СД2 у крыс, индуцированной длительной высокожировой диетой и низкой дозой стрептозотоцина, продемонстрирована способность семаглутида, взятого в сравнительно низкой дозе (50 мкг/кг, подкожно), уменьшать массу тела и жировой ткани, восстанавливать толерантность к глюкозе, снижать инсулиновую резистентность и гиперлептемию. Ранее другими авторами сходные положительные эффекты семаглутида были показаны при лечении грызунов с различными моделями СД2 и ожирения [20–22].

Предполагается, что семаглутид также способен восстанавливать нарушенные при СД2 функции эндокринной системы, включая гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную и гипоталамо-гипофизарно-гонадную оси. Однако сведения о его влиянии на их гормональный статус ограничены и противоречивы, что не позволяет в полной мере раскрыть терапевтический потенциал семаглутида в отношении ассоциированных с СД2 заболеваний щитовидной железы и репродуктивных дисфункций. Нами впервые показано, что монотерапия крыс с СД2 с помощью семаглутида уже через 2 недели восстанавливает уровни трийодтиронина, и этот эффект сохраняется как минимум в течение 4 недель. Семаглутид также нормализовал уровень ТТГ, повышенный при СД2, восстанавливал ИТИ, сниженный у диабетических крыс, и повышал ИПК как по сравнению с группой D, так и с контролем. Эти данные указывают на отчетливо

выраженную способность семаглутида нормализовать функции тиреоидной системы при СД2-индуцированном гипотиреозе, причинами чего могут быть восстановление чувствительности тироцитов к ТТГ, повышение эффективности синтеза тиреоидных гормонов и усиление конверсии Т4 в Т3, основной эффекторный гормон тиреоидной оси. Действие семаглутида на тиреоидную систему может осуществляться как опосредованно, путем восстановления энергетического обмена и широкого спектра физиологических процессов в организме, так и вследствие непосредственного воздействия семаглутида на ключевые компоненты тиреоидной системы, тем более что высокая плотность рецепторов ГПП-1 показана как в гипоталамических тиролиберин-экспрессирующих нейронах (TRN-нейронах) [9, 23], так и в различных типах клеток щитовидной железы [24, 25]. Рецепторы к ГПП-1 также обнаружены в культуре тиреотрофов аденогипофиза, продуцирующих ТТГ в ответ на стимуляцию тиролиберинном [26].

В настоящее время механизмы регуляции агонистами ГПП-1 тиреоидной системы изучены недостаточно, и одним из факторов, затрудняющих их расшифровку, является множественность и разнонаправленность таких механизмов. Недавно было показано, что ГПП-1 нейронального происхождения вовлечен в регуляцию TRN-нейронов, локализованных в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. При этом ГПП-1 способен как стимулировать TRN-нейроны посредством взаимодействия с локализованными на их поверхности рецепторами ГПП-1, так и ингибировать эти нейроны, осуществляя модуляцию активности ГАМКергических нейронов, иннервирующих TRN-нейроны [9]. В свою очередь, циркулирующий в крови ГПП-1 вовлечен в негативную регуляцию секреторной активности гипофизотропных TRN-нейронов в срединном возвышении гипоталамуса, лишенном гематоэнцефалического барьера. ГПП-1 активирует рецепторы ГПП-1, локализованные в аксонах гипофизотропных TRN-нейронов, и подавляет выброс ими тиролиберина, снижая уровень ТТГ в крови [9]. Это указывает на то, что на уровне гипоталамуса ГПП-1 осуществляет тонкую настройку активности TRN-нейронов, обеспечивая баланс регуляторных влияний во всей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, в том числе в условиях диабетической патологии [8]. Возможно, этим, по крайней мере, частично объясняется выявленная нами способность семаглутида нормализовать уровень ТТГ в крови диабетических крыс.

В этой связи следует привести данные о влиянии фармакологических аналогов ГПП-1 на уровне ТТГ в крови пациентов и экспериментальных животных. Лечение в течение 6–12 месяцев пациентов с СД2 эксенатидом, устойчивым к протеолизу агонистом рецептора ГПП-1, значительно снижало уровень ТТГ [27, 28]. К сходному эффекту приводило длительное (до 40 месяцев) лечение лираглутидом пациентов с СД2 и неалкогольной жировой болезнью печени [29]. Мы рассчитали соотношение ИТИ после лечения диабетических пациентов синтетическими агонистами рецептора ГПП-1 и показали, что оно повышалось в среднем на 25–28% в сравнении с нелечеными пациентами. Это указывает на повышение чувствительности щитовидной железы к ТТГ в условиях терапии агонистами рецептора ГПП-1. Имеется исследование о нормализующем влиянии лираглутида на повышенный уровень ТТГ у крыс со стрептозотоцин/никотинамид-индуцированным СД2 [30]. В отношении семаглутида имеется описание только одного клинического случая, когда подкожное введение семаглутида пациенту с тиреоидэктомией снижало уровень у него ТТГ [10]. В то же время данные о влиянии семаглутида на гормональный статус тиреоидной системы при СД2 отсутствуют.

Необходимо отметить, что актуальность проведенного нами исследования обусловлена не только необходимостью оценки терапевтического потенциала семаглутида в отношении функций щитовидной железы, но и безопасности его применения в клинике. Имеются данные, полученные на экспериментальных животных, о потенциальных рисках развития дисфункций щитовидной железы при применении семаглутида [31] и других агонистов рецептора ГПП-1 [25]. Показано, что эти препараты негативно влияют на С-клетки щитовидной железы и вызывают их гиперплазию и злокачественное

перерождение [8, 25, 31]. Несмотря на то что данные о взаимосвязи между применением семаглутида и других агонистов рецептора ГПП-1 и развитием тиреоидного рака не получили достаточного подтверждения в клинике, до сих пор пациентам, имеющим в анамнезе – как личном, так и семейном – медуллярную карциному щитовидной железы или синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, применение таких препаратов не рекомендовано [8, 10].

Наряду с тиреоидной системой ГПП-1 и его аналоги могут влиять на гонадную ось [7, 32, 33]. Это обусловлено локализацией рецептора ГПП-1 и сопряженных с ним сигнальных каскадов в различных ее звеньях – в гипоталамических нейронах, вовлеченных в контроль синтеза и секреции гонадолиберина [34], и в семенниках, где осуществляются тестикулярный стероидогенез и сперматогенез [35]. Нами впервые показано, что лечение семаглутидом самцов крыс с СД2 приводит к частичному восстановлению уровня тестостерона. При этом значимого влияния на уровень ЛГ и соотношение тестостерон/ЛГ, характеризующее чувствительность семенников к ЛГ, отмечено не было (рис. 3). Как мы полагаем, это обусловлено использованной нами моделью СД2, при которой не происходит значимого снижения уровня гонадотропинов. Так, другие авторы, которые использовали более жесткую модель СД2 у крыс с сильно сниженными уровнями тестостерона и гонадотропинов, обнаружили восстанавливающий эффект восьминедельного лечения лираглутидом самцов крыс с СД2 на уровне тестостерона и ЛГ в крови, а также на экспрессию гипоталамических и тестикулярных генов, ответственных за гормональный статус гонадной оси [7]. Имеются работы, в которых показана стимуляция ГПП-1 и его аналогом эксендином-4 уровней ЛГ у овец в фолликулярной фазе эстрального цикла [36, 37]. При этом стимулирующее влияние агонистов рецептора ГПП-1 может реализовываться при их непосредственном воздействии на гонадолиберин-экспрессирующие нейроны (GnRH-нейроны) или путем стимуляции ксиспептин-продуцирующих нейронов, позитивно регулирующих активность GnRH-нейронов [34, 37]. Немногочисленные данные, полученные на животных, подтверждаются рядом клинических исследований по восстановлению лираглутидом андрогенного статуса у мужчин с тяжелыми формами ожирения и СД2 и с явными признаками гипогонадотропного гипогонадизма [38, 39]. Важно отметить, что введение агонистов рецептора ГПП-1 здоровым мужчинам, в том числе со слабо выраженным ожирением, не влияло на уровни ЛГ и тестостерона. Более того, в клинических исследованиях было продемонстрировано повышение риска эректильной дисфункции у мужчин с ожирением, но без признаков СД2, получавших длительную терапию семаглутидом и имеющих значительную потерю массы тела [40, 41]. Тем самым эффекты семаглутида и других агонистов рецептора ГПП-1, восстанавливающие функции гонадной оси, выявляются в основном на фоне выраженного андрогенного дефицита, ассоциированного с СД2 и/или тяжелой формой ожирения.

Для усиления эффекта семаглутида могут быть использованы другие антидиабетические препараты или усилители ГПП-1-сигналинга, среди которых значительный интерес представляет ИВИ. Поступая к гипоталамическим структурам, он влияет на активность функционирующих в них сигнальных каскадов, включая регулируемые ГПП-1 [18]. Учитывая тот факт, что в гипоталамусе ГПП-1, как и инсулин, стимулирует проопиомеланокортин-экспрессирующие нейроны, которые положительно влияют на активность TRH- и GnRH-нейронов, и, напротив, угнетает нейроны, экспрессирующие нейропептид Y и агути-подобный пептид, оказывающие на TRH- и GnRH-нейроны ингибирующий эффект [42, 43], то неудивительно, что ГПП-1 и инсулин действуют синергично, активируя тиреоидную и гонадную оси. Нами как ранее [44], так и в настоящем исследовании показан отчетливо выраженный стимулирующий эффект ИВИ на уровни ТГ и ТТГ при различных формах диабетической патологии (рис. 1, 2). Наряду с этим продемонстрирована однонаправленность эффектов ГПП-1 и ИВИ на уровни глюкозы и инсулиновую чувствительность [42], в пользу чего свидетельствует частичное восстановление глюкозного гомеостаза и снижение ИР в группах DSem и DI (табл. 1).

Далее впервые показано, что комбинация семаглутида и ИВИ приводит к более выраженному эффекту в отношении снижения массы жировой ткани, восстановления глюкозного гомеостаза, уровней инсулина и лептина, которые в группе DSemI не только отличались от группы D, но и не имели различий с контрольными животными (табл. 1, 2). Более того, индекс IP0 в группе DSemI был достоверно ниже, чем в группе DSem, что указывает на потенцирование эффекта семаглутида на инсулиновую чувствительность в присутствии ИВИ (табл. 2). В группе DSemI отмечали более выраженное в сравнении с группой DSem повышение уровней тиреоидных гормонов. При совместном применении семаглутида и ИВИ достоверно снижался уровень ТТГ, что приводило к повышению ИТИ до его значений в контроле (рис. 2, табл. 3). Важно, что ИПК как в группе DSem, так и в группе DSemI был значимо повышен по сравнению с ИПК в диабетической и контрольной группах, и это указывает на усиление конверсии Т4 в Т3 при обработке крыс семаглутидом (табл. 3). Конверсия Т4 в Т3 катализируется дейодиназой 2-го типа, которая генерирует активную форму Т3, и в меньшей степени дейодиназой 1-го типа, которая также генерирует реверсивную, неактивную форму Т3 [45]. Полученные данные позволяют предположить, что нормализация уровня Т3 при лечении семаглутидом, а при совместном его введении с ИВИ – и повышение уровня Т3 выше контрольных значений могут быть связаны с повышением экспрессии и/или активности этих дейодиназ. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о способности лираглутида повышать экспрессию гена дейодиназы 2-го типа в жировой ткани пациентов с СД1 и ожирением [46], а также в буром жире мышей линии C57BL/6J [47]. Косвенно на усиление конверсии Т4 в Т3 указывают данные о ГПП-1-стимулированном термогенезе в жировой ткани, который зависит от уровня Т3 [48].

При изучении влияния комбинированной терапии на гонадную ось крыс с СД2 было показано, что уровни тестостерона в группах DSem и DSemI не различались ни между собой, ни с контролем (рис. 3). Это свидетельствует о сопоставимой эффективности монотерапии семаглутидом и комбинированной терапии семаглутидом и ИВИ в отношении восстановления андрогенного дефицита. Возможно, это обусловлено тем, что при монотерапии достигается определенный предел восстановления тестикулярного стероидогенеза, вследствие чего дополнительное усиление активности гонадной оси с помощью ИВИ на гипоталамическом уровне уже не вносит заметного вклада в этот эффект семаглутида.

Таким образом, впервые показано, что у самцов крыс с СД2 семаглутид не только снижает массу тела и жировой ткани, нормализует показатели глюкозного гомеостаза и инсулиновую чувствительность, ослабляет гиперинсулинемию и гиперлептинемию, но и положительно влияет на функции эндокринной системы, нарушенные в условиях диабетической патологии. Четырехнедельная обработка семаглутидом восстанавливала уровни Т3 и нормализовала периферическую конверсию Т4 в Т3, что может быть обусловлено повышением активности дейодиназы 2-го типа. Совместное применение семаглутида с ИВИ не только способствовало более эффективному в сравнении с монотерапией восстановлению глюкозного гомеостаза и инсулиновой чувствительности, но и потенцировало эффекты семаглутида на тиреоидный статус у диабетических крыс, нормализуя чувствительность щитовидной железы к ТТГ. Определенный вклад в это может вносить стимулирующее воздействие семаглутида и ИВИ на гипоталамические звенья тиреоидной оси, что требует дополнительных исследований. Наряду с этим семаглутид и его комбинация с ИВИ частично восстанавливали уровни тестостерона, предотвращая андрогенный дефицит. Тем самым применение семаглутида и его комбинаций с ИВИ может стать перспективным подходом для коррекции эндокринных нарушений у мужчин, вызываемых СД2 и другими метаболическими расстройствами, что весьма важно для оптимизации терапевтических схем применения семаглутида в клинической эндокринологии и репродуктивной медицине.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе исследуются сравнительно малые выборки животных ($n = 5$) и сравнительно короткий срок терапии семаглутидом, ИВИ и совместно ИВИ и семаглутидом (4 недели). Исследование молекулярных механизмов воздействия семаглутида на ГПП-1-регулируемую сигнальную систему в гипоталамических, гипофизарных и периферических звеньях тиреоидной и гонадной осей не было предметом настоящей работы, но в перспективе оно позволит оценить, какие из этих звеньев являются мишенями семаглутида и какие внутриклеточные каскады вовлечены в выявленные нами эффекты семаглутида на гормональный статус тиреоидной и гонадной осей.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (А. О. Ш., К. В. Д.), сбор данных (К. В. Д., И. И. З., И. И. Ф.), обработка данных (К. В. Д., И. И. З., И. И. Ф.), написание и редактирование манускрипта (А. О. Ш., К. В. Д., И. И. З., И. И. Ф.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке госзадания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН № 075-00263-25-00.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, рекомендациям European Communities Council Directive 1986 (86/609/EEC), Guide for the Care and Use of Laboratory Animals и требованиям биоэтического комитета Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, протокол № 4-4/2023 от 25 апреля 2023 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nauck MA, Müller TD (2023) Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia* 66(10): 1780–1795.
<https://doi.org/10.1007/s00125-023-05956-x>
2. Wang T, Ding J, Cheng X, Yang Q, Hu P (2024) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: new strategies and therapeutic targets to treat atherosclerotic cardiovascular disease. *Front Pharmacol* 15: 1396656.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1396656>
3. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM (2022) Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 23(3): 521–539.
<https://doi.org/10.1007/s11154-021-09699-1>
4. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB (2017) Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 19(9): 1242–1251.
<https://doi.org/10.1111/dom.12932>
5. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Baekdal T (2021) 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* 23(2): 581–588.
<https://doi.org/10.1111/dom.14255>

6. *McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ* (2021) Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocr Rev* 42(2): 101–132.
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa032>
7. *Fathy MA, Alsemeh AE, Habib MA, Abdel-Nour HM, Hendawy DM, Eltaweel AM, Abdelkhalek A, Ahmed MM, Desouky MK, Hua J, Fericean LM, Banatean-Dunea I, Arisha AH, Khamis T* (2023) Liraglutide ameliorates diabetic-induced testicular dysfunction in male rats: role of GLP-1/Kiss1/GnRH and TGF- β /Smad signaling pathways. *Front Pharmacol* 14: 1224985.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1224985>
8. *Capuccio S, Scilletta S, La Rocca F, Miano N, Di Marco M, Bosco G, Di Giacomo Barbagallo F, Scicali R, Piro S, Di Pino A* (2024) Implications of GLP-1 Receptor Agonist on Thyroid Function: A Literature Review of Its Effects on Thyroid Volume, Risk of Cancer, Functionality and TSH Levels. *Biomolecules* 14(6): 687.
<https://doi.org/10.3390/biom14060687>
9. *Ruska Y, Peterfi Z, Szilvsy-Szab A, Kovari D, Hrabovszky E, Doroghazi B, Gereben B, Toth B, Matziari M, Wittmann G, Fekete C* (2024) GLP-1 Receptor Signaling Has Different Effects on the Perikarya and Axons of the Hypophysiotropic Thyrotropin-Releasing Hormone Synthesizing Neurons in Male Mice. *Thyroid* 34(2): 252–260.
<https://doi.org/10.1089/thy.2023.0284>
10. *Wilcox L, Van Dril E* (2024) 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) 64(6): 102185.
<https://doi.org/10.1016/j.japh.2024.102185>
11. *Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W* (2015) Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10(8): e0135233.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>
12. *Hadgu R, Worede A, Ambachew S* (2024) Prevalence of thyroid dysfunction and associated factors among adult type 2 diabetes mellitus patients, 2000–2022: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 13(1): 119.
<https://doi.org/10.1186/s13643-024-02527-y>
13. *Gibb FW, Strachan MW* (2014) Androgen deficiency and type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 47(10–11): 940–949.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.004>
14. *Khalil SHA, Dandona P, Osman NA, Assaad RS, Zaitoon BTA, Almas AA, Amin NG* (2024) Diabetes surpasses obesity as a risk factor for low serum testosterone level. *Diabetol Metab Syndr* 16(1): 143.
<https://doi.org/10.1186/s13098-024-01373-1>
15. *Chen B, Tao L, Tian M, Ji Z* (2025) Efficacy and safety of combination of semaglutide and basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 66: 564–572.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.01.056>
16. *Li J, Li K, Liu Z, Yu H, Zhang J* (2024) 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* 16(8): 3545–3556.
<https://doi.org/10.62347/RYLN5360>
17. *Scheen AJ* (2024) GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: Pleiotropic Cardiometabolic Effects and Add-on Value of a Combined Therapy. *Drugs* 84(11): 1347–1364.
<https://doi.org/10.1007/s40265-024-02090-9>
18. *Shpakov AO, Zorina II, Derkach KV* (2023) Hot Spots for the Use of Intranasal Insulin: Cerebral Ischemia, Brain Injury, Diabetes Mellitus, Endocrine Disorders and Postoperative Delirium. *Int J Mol Sci* 24(4): 3278.
<https://doi.org/10.3390/ijms24043278>
19. *Derkach KV, Pechalnova AS, Sorokoumov VN, Zorina II, Morina IY, Chernenko EE, Didenko EA, Romanova IV, Shpakov AO* (2025) Effect of a Low-Molecular-Weight Allosteric Agonist of the Thyroid-Stimulating Hormone Receptor on Basal and Thyroliberin-Stimulated Activity of Thyroid System in Diabetic Rats. *Int J Mol Sci* 26(2): 703.
<https://doi.org/10.3390/ijms26020703>

20. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, Buckley ST, Farkas E, Fekete C, Frederiksen KS, Helms HCC, Jeppesen JF, John LM, Pyke C, Nøhr J, Lu TT, Polex-Wolf J, Prevot V, Raun K, Simonsen L, Sun G, Szilvásy-Szabó A, Willenbrock H, Secher A, Knudsen LB, Hogendorf WFJ (2020) Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight* 5(6): e133429.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429>
21. Kloock S, Haerting N, Herzog G, Oertel M, Geiger N, Geier A, Sequeira V, Nickel A, Kohlhaas M, Fassnacht M, Dischinger U (2024) Effects of NPY-2 Receptor Antagonists, Semaglutide, PYY3-36, and Empagliflozin on Early MASLD in Diet-Induced Obese Rats. *Nutrients* 16(6): 904.
<https://doi.org/10.3390/nu16060904>
22. Larsen AT, Mohamed KE, Melander SA, Karsdal MA, Henriksen K (2024) 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* 327(2): E145–E154.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00092.2024>
23. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, Filippaios A, Bowers J, Srnka A, Gavrieli A, Ko BJ, Liakou C, Kanyuch N, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS (2016) GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 59(5): 954–965.
<https://doi.org/10.1007/s00125-016-3874-y>
24. Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW (2012) Glucagon like Peptide-1 Receptor Expression in the Human Thyroid Gland. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 121–131.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-2407>
25. Rosol TJ (2013) On-target effects of GLP-1 receptor agonists on thyroid C-cells in rats and mice. *Toxicol Pathol* 41(2): 303–309.
<https://doi.org/10.1177/0192623312472402>
26. Beak SA, Small CJ, Ilovaishaika I, Hurley JD, Ghatei MA, Bloom SR, Smith DM (1996) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) releases thyrotropin (TSH): characterization of binding sites for GLP-1 on alpha-TSH cells. *Endocrinology* 137(10): 4130–4138.
<https://doi.org/10.1210/endo.137.10.8828468>
27. Sencar ME, Sakiz D, Calapkulu M, Hepsen S, Kizilgul M, Ozturk IU, Ucan B, Bayram M, Cagir BB, Akin S, Ozbek M, Cakal E (2019) The Effect of Exenatide on Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Volume. *Eur Thyroid J* 8(6): 307–311.
<https://doi.org/10.1159/000501895>
28. Tee SA, Tsalidis V, Razvi S (2023) The GLP-1 receptor agonist exenatide reduces serum TSH by its effect on body weight in people with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 99(4): 401–408.
<https://doi.org/10.1111/cen.14901>
29. Ye J, Xu J, Wen W, Huang B (2022) Effect of Liraglutide on Serum TSH Levels in Patients with NAFLD and its Underlying Mechanisms. *Int J Clin Pract* 2022: 1786559.
<https://doi.org/10.1155/2022/1786559>
30. El Medany AMH, Hammad SHM, Khalifa HM, Ghazala RA, Zakaria Mohammed HS (2022) The vascular impact of dapagliflozin, liraglutide, and atorvastatin alone or in combinations in type 2 diabetic rat model. *Fundam Clin Pharmacol* 36(4): 731–741.
<https://doi.org/10.1111/fcp.12765>
31. Feier CVI, Vonica RC, Faur AM, Streinu DR, Muntean C (2024) 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* 25(8): 4346.
<https://doi.org/10.3390/ijms25084346>
32. Outeiriño-Iglesias V, Román-Pérez M, González-Matías LC, Vigo E, Mallo F (2015) GLP-1 Increases Preovulatory LH Source and the Number of Mature Follicles, As Well As Synchronizing the Onset of Puberty in Female Rats. *Endocrinology* 156(11): 4226–4237.
<https://doi.org/10.1210/en.2014-1978>
33. Cannarella R, Calogero AE, Condorelli RA, Greco EA, Aversa A, La Vignera S (2021) Is there a role for glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of male infertility? *Andrology* 9(5): 1499–1503.
<https://doi.org/10.1111/andr.13015>

34. *Oride A, Kanasaki H, Mijiddorj T, Sukhbaatar U, Hara T, Tumurbaatar T, Kyo S* (2017) GLP-1 increases Kiss-1 mRNA expression in kisspeptin-expressing neuronal cells. *Biol Reprod* 97(2): 240–248. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox087>
35. *Caltabiano R, Condorelli D, Panza S, Boitani C, Musso N, Ježek D, Memeo L, Colarossi L, Rago V, Mularoni V, Spadola S, Castiglione R, Santoro M, Aquila S, D'Agata R* (2020) Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology* 8(6): 1935–1945. <https://doi.org/10.1111/andr.12871>
36. *Arbabi L, Li Q, Henry BA, Clarke IJ* (2021) Glucagon-like peptide-1 control of GnRH secretion in female sheep. *J Endocrinol* 248(3): 325–335. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0335>
37. *Simpson EM, Clarke IJ, Scott CJ, Stephen CP, Rao A, Gunn AJ* (2023) The GLP-1 agonist, exendin-4, stimulates LH secretion in female sheep. *J Endocrinol* 259(1): e230105. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0105>
38. *Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, Licchelli B, De Pergola G, Sabbà C, Guastamacchia E, Triggiani V* (2015) Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* 3(6): 1094–1103. <https://doi.org/10.1111/andr.12099>
39. *Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, Gregoric N, Janez A* (2019) Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect* 8(3): 195–202. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0514>
40. *Jeibmann A, Zahedi S, Simoni M, Nieschlag E, Byrne MM* (2005) Glucagon-like peptide-1 reduces the pulsatile component of testosterone secretion in healthy males. *Eur J Clin Invest* 35(9): 565–572. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01542.x>
41. *Izzi-Engbeaya C, Jones S, Crusna Y, Machenahalli PC, Papadopoulou D, Modi M, Panayi C, Starikova J, Eng PC, Phylactou M, Mills E, Yang L, Ratnasabapathy R, Sykes M, Plumpre I, Coumbe B, Wing VC, Pacuszka E, Bech P, Minnion J, Tharakan G, Tan T, Veldhuis J, Abbara A, Cominos AN, Dhillo WS* (2020) Effects of Glucagon-like Peptide-1 on the Reproductive Axis in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 105(4): 1119–1125. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa072>
42. *Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM* (2015) Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Sci OA* 1(3): FSO25. <https://doi.org/10.4155/fso.15.23>
43. *Dong Y, Carty J, Goldstein N, He Z, Hwang E, Chau D, Wallace B, Kabahizi A, Lieu L, Peng Y, Gao Y, Hu L, Betley JN, Williams KW* (2021) Time and metabolic state-dependent effects of GLP-1R agonists on NPY/AgRP and POMC neuronal activity in vivo. *Mol Metab* 54: 101352. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101352>
44. *Derkach KV, Bogush IV, Berstein LM, Shpakov AO* (2015) The Influence of Intranasal Insulin on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Normal and Diabetic Rats. *Horm Metab Res* 47(12): 916–924. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547236>
45. *Angela De Stefano M, Porcelli T, Schlumberger M, Salvatore D* (2023) Deiodinases in thyroid tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer* 30(5): e230015. <https://doi.org/10.1530/ERC-23-0015>
46. *Ghanim H, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Hejna J, Makdissi A, Borowski R, Kuhadiya ND, Chaudhuri A, Dandona P* (2020) Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes Obes Metab* 22(10): 1742–1752. <https://doi.org/10.1111/dom.14090>
47. *Oliveira FCB, Bauer EJ, Ribeiro CM, Pereira SA, Beserra BTS, Wajner SM, Maia AL, Neves FAR, Coelho MS, Amato AA* (2022) Liraglutide Activates Type 2 Deiodinase and Enhances β 3-Adrenergic-Induced Thermogenesis in Mouse Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 803363. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.803363>
48. *Staifeev I, Sorkina E, Koksharova E, Tumanyan T, Sklyanik I, Menshikov M, Mayorov A, Parfyonova Y, Shestakova M* (2021) The Effects of Glucagon-Like Peptide Type 1 (GLP-1) and its Analogues in Adipose Tissue: Is there a way to Thermogenesis? *Curr Mol Med* 21(7): 527–538. <https://doi.org/10.2174/1566524020666201201095029>

Effect of Four-Week Semaglutide Therapy and its Combination with Intranasal Insulin on Thyroid and Gonadal Status in Male Rats with Type 2 Diabetes

K. V. Derkach^{a,*}, I. I. Zorina^a, I. V. Fedorchuk^a, and A. O. Shpakov^{a,b}

^aSechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

^bFaculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

**e-mail: derkach_k@list.ru*

Currently, semaglutide, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, is widely used to treat type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity, but its effect on the endocrine system functions disrupted in the diseases remains poorly understood. There are no data on the possible enhancement of the effect of semaglutide in the presence of intranasal administered insulin (IAI). The aim of the work was to study the effect of a four-week treatment of adult male rats with T2DM with semaglutide (50 µg/kg/day, subcutaneously) and its combination with IAI (2 IU/rat/day) on the hormonal parameters of the thyroid and gonadal systems. T2DM was induced by a high-fat diet and a low-dose streptozotocin. Along with glucose homeostasis parameters and insulin levels, the levels of thyroid hormones (fT4, tT4, fT3, and tT3), thyroid-stimulating hormone (TSH), testosterone and luteinizing hormone (LH) were assessed in the blood of animals. In rats with T2DM, semaglutide was shown to reduce body weight and fat mass, improve glucose tolerance and insulin sensitivity, and restore triiodothyronine levels and peripheral thyroid hormone conversion. Combined use with IAI enhanced the stimulating effects of semaglutide on the decreased levels of thyroid hormones in T2DM and normalized the increased level of TSH in T2DM and the sensitivity of the thyroid gland to TSH, assessed by the integral thyroid index. Both monotherapy with semaglutide and its combination with IAI partially restored testosterone levels decreased in T2DM, preventing androgen deficiency. Thus, semaglutide and its combination with IAI can be used to correct endocrine disorders in T2DM, which is important for clinical endocrinology and reproductive medicine.

Keywords: endocrine system, diabetes mellitus, semaglutide, intranasal insulin, thyroid hormone, thyroid stimulating hormone, testosterone