



Сердечно-сосудистые эффекты семаглутида: многогранные механизмы системной органопroteкции

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Алиева М.А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – многофакторное заболевание, которое является независимым фактором риска тяжелого сердечно-сосудистого прогноза. Наряду с СД2 ожирение также признано одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность которого достигла эпидемических масштабов. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – инновационный класс сахароснижающих препаратов, влияющие не только на метаболические нарушения, но и на различные ткани и органы. Представители семейства инкретинных арГПП-1 обладают уникальными плеiotропными эффектами, обширной доказательной базой, высокой метаболической эффективностью и безопасностью. В статье дан подробный обзор клинических исследований этой группы сахароснижающих препаратов. Особое внимание среди арГПП-1 заслуживает семаглутид, который в крупных рандомизированных клинических исследованиях показал не только превосходные результаты в отношении гликемического контроля и снижения массы тела, но также кардио- и нефропротективные свойства по сравнению с другими препаратами этого класса. На данный момент семаглутид является первым арГПП-1, продемонстрировавшим благоприятное влияние на главные конечные точки основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), течение и риск развития атеросклеротических ССЗ и хронической сердечной недостаточности как у пациентов с СД2, так и у пациентов с ожирением. Это позволяет использовать его не только для лечения СД2, но и для лечения ожирения и снижения риска ССЗ. Таким образом, улучшение на фоне терапии арГПП-1 качества жизни пациентов как с метаболическими нарушениями, так и ССЗ, открывают новые горизонты для применения этих препаратов в различных областях медицины.

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1, ожирение, сахарный диабет 2 типа, плеiotропные эффекты, семаглутид, хроническая сердечная недостаточность, инкретины, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.



Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Алиева М.А. Сердечно-сосудистые эффекты семаглутида: многогранные механизмы системной органопroteкции. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 47–56. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-06

Cardiovascular effects of semaglutide: Multifaceted mechanisms of systemic organoprotection

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Alieva M.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disease that is an independent risk factor for severe cardiovascular prognosis. Along with T2DM, obesity is also recognized as one of the most important risk factors for cardiovascular diseases (CVD), the prevalence of which has reached epidemic proportions. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are an innovative class of hypoglycemic drugs that affect not only metabolic disorders, but also various tissues and organs. Representatives of the incretin family of GLP-1 RA have unique pleiotropic effects, an extensive evidence base, high metabolic efficiency and safety. The article provides a detailed review of clinical studies conducted with this group of hypoglycemic drugs. Semaglutide deserves special attention among the GLP-1 RA drugs, which showed excellent results in large randomized clinical trials not only in terms of glycemic control and weight loss, but also cardio- and nephroprotective properties compared to other drugs of this class. At present, semaglutide is the first GLP-1 RA that demonstrated a favorable effect on the main endpoints of major adverse cardiovascular events (MACE), the course and risk of atherosclerotic CVD and chronic heart failure in both patients with T2DM and in patients with obesity. This allows the drug to be used not only for the treatment of T2DM, but also for the treatment of obesity and reduction of the risk of CVD. Thus, the improvement in the quality of life of patients with both metabolic disorders and CVD during GLP-1 RA therapy opens up new horizons for the use of these drugs in various fields of medicine.

Key words: glucagon-like peptide-1, obesity, type 2 diabetes mellitus, pleiotropic effects, semaglutide, chronic heart failure, incretins, atherosclerotic cardiovascular diseases.

For citation: Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Alieva M.A. Cardiovascular effects of semaglutide: Multifaceted mechanisms of systemic organoprotection. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 47–56. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-06

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении нескольких десятилетий занимают ведущие позиции в рейтинге причин смертности населения

в развитых странах мира. Еще в прошлом веке Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) повысила приоритетность программ по профилактике хронических неинфекционных заболеваний, на которые

приходится 31% общей летальности в мире. На сегодняшний день результаты многочисленных крупных эпидемиологических исследований доказали значимую роль метаболических нарушений в развитии кардиоваскулярной патологии. В частности, сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение выделены как основные элементы кардиоренометаболического континуума, которые ассоциируются со значительным риском развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти заболевания не только связаны с высокой летальностью, но и приводят к тяжелой инвалидизации и социальной изолированности пациентов трудоспособного возраста.

СД2 как многофакторное заболевание сопряжено с многочисленными различными метаболическими нарушениями и является независимым фактором риска тяжелого сердечно-сосудистого прогноза. Согласно данным международного проспективного когортного исследования EpiDREAM, увеличение глюкозы плазмы натощак на 1 ммоль/л увеличивало шансы осложнений со стороны кардиоваскулярной системы на 17% [1]. Наличие СД2 повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) более чем в 2 раза и связано с клиническим изменением течения, ранним развитием и более тяжелыми последствиями [2]. Известно, что у пациентов с СД2 атеросклеротические осложнения, в частности инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия напряжения, развиваются на 10–15 лет раньше по сравнению с общей популяцией. Среди пациентов с СД2 регистрируется высокая частота бессимптомных форм ИБС: безболевого стеноза коронарных артерий выявляется в 7% случаев в общей популяции и в 16,8% случаев у пациентов с нарушениями углеводного обмена. У пациентов с СД2 риск инсульта в 3–7 раз выше, причем более 90% случаев представляют собой тяжелые геморрагические инсульты с медленным и часто неполным восстановлением. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с СД2 моложе 65 лет значительно выше, чем в общей популяции: в 4 раза у мужчин и в 8 раз у женщин. У 50–75% больных СД2 без сопутствующей кардиоваскулярной патологии диагностируется диастолическая дисфункция, рассматриваемая как проявление диабетической кардиомиопатии. Прогноз у пациентов с диабетом и ХСН неблагоприятен и ассоциируется с существенно более высоким риском госпитализации и летальным исходом по сравнению с общей популяцией. Так, по официальным данным Федерального регистра сахарного диабета 2022 г., основной причиной смерти пациентов с СД2 была сердечная недостаточность (24,2% — ХСН, 13,1% — острая сердечная недостаточность), 10,0% приходилось на нарушение мозгового кровообращения и 3,7% — на ИМ. В настоящее время экспертами ВОЗ диабет признан одной из самых опасных неинфекционных эпидемий мира, а специалистами Международной диабетической федерации — «общемировой социальной катастрофой» [3].

Наряду с СД2 к важнейшим факторам риска ССЗ относится ожирение: его распространенность достигла масштабов эпидемии и демонстрирует тенденцию к чрезвычайно высокому росту во всех социально-демографических группах. В 2024 г. организация NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) опубликовала результаты, согласно которым в настоящее время ожирением страдает более миллиарда человек в мире — почти 880 млн взрослых и 159 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет. По результатам исследования ЭССЕ-РФ, в нашей стране ожирение имеется у 26,9% мужчин и 30,1% женщин. Превышение оптимальных значений индекса массы тела (ИМТ) стало причиной 4 млн смертей от неинфекционных заболеваний, более $\frac{2}{3}$ из которых были обусловлены ССЗ, при этом висцеральное ожирение выступает независимым предиктором смерти от всех причин [4]. По оценкам ВОЗ, избыточная масса тела или ожирение являются причиной ИБС в 21% случаев, ишемического инсульта в 23% случаев, артериальной гипертензии (АГ) — в 39% и СД2 — в 52%. Даже умеренное повышение висцерального ожирения ассоциируется с нарушением углеводного обмена: так, у лиц женского пола с ИМТ 23–25 кг/м² риск развития СД2 в 3 раза выше по сравнению с женщинами, имеющих ИМТ менее 23 кг/м². Кроме того, избыточная масса тела мощнейший фактор риска развития ХСН, причем существующие данные свидетельствуют о более значимом риске развития ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ). Американское общество кардиологов внесло ожирение в алгоритм H2FPEF, разработанный для ранней диагностики ХСНсФВ, как один из ключевых параметров, увеличивающих риск развития данного фенотипа сердечной недостаточности. Согласно данным одного из самых крупных исследований, проведенных Kenchaiah S. et al. в рамках Фремингемского исследования, при возрастании ИМТ на 1 единицу риск сердечной недостаточности повышается на 5% у мужчин и на 7% у женщин.

Таким образом, на сегодняшний день мировыми сообществами в области здравоохранения большое внимание уделяется комплексному ведению пациентов с кардиоренометаболическими заболеваниями. С одной стороны, это обусловлено тесной взаимосвязью развития этих патологий, наличием общих звеньев патогенеза, а с другой — наличием общего ряда синергетических терапевтических подходов. Клинические и экспериментальные исследования показали значимую роль гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а также низкоинтенсивного воспалительного процесса в развитии эндотелиальной дисфункции, прогрессировании атеросклеротических процессов в сосудах и митохондриальной дисфункции, а также процессов фиброза в миокарде. При этом на протяжении многих лет интенсивный контроль гликемии считался краеугольным в лечении диабета, направленным на предотвращение микрососудистых

осложнений. Однако вопрос о влиянии интенсивного контроля на снижение риска макрососудистых осложнений и ХСН остается предметом активных дискуссий. В частности, результаты исследований ADVANCE и VADT, хотя и продемонстрировали умеренное снижение риска отдельных макрососудистых событий, однако статистически значимого снижения совокупного риска сердечно-сосудистой смертности или развития нефатальных ССЗ в группе интенсивного контроля гликемии достигнуто не было.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что успех в лечении СД2 в значительной степени зависит от контроля факторов риска, включающего меры по изменению образа жизни, контроль параметров липидного и углеводного обмена, массы тела и артериального давления (АД). Однако данная концепция была дополнена, и на сегодняшний день, помимо многофакторного контроля, ведущие профессиональные организации (Американская диабетическая ассоциация, Европейская ассоциация по изучению диабета, Российская ассоциация эндокринологов) интегрируют пациентоориентированный подход. Суть данной концепции заключается в персонализации терапии на основе выявления дополнительной доминирующей клинической проблемы, на которую может повлиять правильно выбранный противодиабетический препарат. На основании результатов серии масштабных CVOT-исследований, посвященных сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии, были установлены выраженные кардио- и нефропротективные эффекты, а также значимое влияние на массу тела двух инновационных классов лекарственных средств — агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера-2 (иНГЛТ-2) [5]. Именно иНГЛТ-2 и арГПП-1 рекомендовано назначать пациентам с СД2, у которых есть АССЗ, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) и ожирение.

АрГПП-1 — одни из самых многообещающих классов антидиабетических препаратов, относящиеся к семейству инкретинов. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — это гормон (инкретин), который вырабатывается L-клетками кишечника в ответ на прием углеводсодержащей пищи. Его основные эффекты включают глюкозозависимую стимуляцию инсулина, подавление секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка и, следовательно, улучшение постпрандиального гликемического ответа, а также прямое влияние на центральную нервную систему, приводящее к снижению аппетита и массы тела. В ходе исследований арГПП-1 продемонстрировали не только благоприятное влияние на коррекцию метаболических нарушений, но и дюжину плеiotропных эффектов на сердечно-сосудистую систему и почки. В крупном метаанализе, который объединил 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общим участием 56 004 пациентов (ELIXA (ликсисенатид), LEADER (лираглу-

тид), SUSTAIN-6 (семаглутид), EXSCAL (эксенатид), Harmony Outcomes (альбиглутид), REWIND (дулаглутид) и PIONEER 6 (пероральный семаглутид)), было установлено значимое снижение основных конечных точек основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) на 12%, СС — на 11%, инсульта — на 16%, ИМ — на 9%, ХСН — на 9% и общей смертности — на 12%. Наряду с этим отмечалось благоприятное влияние арГПП-1 на почечные исходы со снижением их развития на 17% [6]. Стоит подчеркнуть, что эффективность в профилактике атеросклеротических ССЗ (АССЗ) показали арГПП-1 длительного действия, к которым относятся лираглутид, дулаглутид и семаглутид. Это привело к смещению фокуса внимания с гликемических эффектов препаратов на негликемические, ассоциированные с органопротекцией и влиянием на сердечно-сосудистые и почечные конечные точки, что изменило парадигму лечения СД2.

Особое внимание среди арГПП-1 заслуживает семаглутид, обладающий уникальными плеiotропными эффектами, обширной доказательной базой, высокой метаболической эффективностью и безопасностью. В крупных РКИ этот препарат показал не только превосходные результаты в отношении гликемического контроля и снижения массы тела, но также наличие кардио- и нефропротективных свойств по сравнению с другими препаратами этого класса. На данный момент семаглутид является первым арГПП-1, продемонстрировавшим благоприятное влияние на главные конечные точки MACE, течение и риск развития АССЗ и ХСН как у пациентов с СД2, так и у больных с ожирением. Это открывает новые перспективы не только в лечении ССЗ у широкого круга пациентов, но и в первичной профилактике этих заболеваний. Возможность применения семаглутида у пациентов с ожирением без сопутствующего СД2 представляет собой значительный прорыв в стратегии снижения кардиоваскулярного риска, что особенно актуально в связи с высокой распространенностью ожирения и его вкладом в развитие ССЗ.

Влияние семаглутида на АССЗ: обзор клинических исследований

Традиционно к АССЗ относят ИБС, нарушения мозгового кровообращения и заболевания артерий нижних конечностей. Впервые сердечно-сосудистые преимущества арГПП-1 были обнаружены в исследовании LEADER, где оценивалась эффективность и безопасность лираглутида у пациентов с СД2. В группе лираглутида, вводимого 1 раз в сутки в дозе 1,8 мг, помимо значимого снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), отмечалось снижение сердечно-сосудистых событий на 13%, смертности от всех причин на 15% и смертности от ССЗ на 22%. При этом, правда, не было выявлено достоверного снижения риска ИМ и инсультов ($p > 0,05$) [7].

Результатом дальнейших исследований, направленных на создание молекулы с более длительным периодом полураспада, чем у лираглутида, для обеспечения более удобного режима дозирования стал препарат семаглутид. Этого удалось достичь путем замены аланина на аминокислоту в 8-й позиции и удлинения цепочки жирных кислот с C16 до C18. В результате семаглутид сохранил 94% гомологичности с человеческим ГПП-1, однако его сродство к рецептору ГПП-1 снизилось в 3 раза по сравнению с лираглутидом, в то время как сродство к альбумину, наоборот, увеличилось в 5,6 раза. Эти модификации обеспечили длительный период полураспада семаглутида (155–183 ч), что позволило установить менее частый режим приема препарата — 1 раз в неделю.

Эффективность и безопасность семаглутида впервые изучались в исследовательской программе SUSTAIN [8], которая включила 10 различных исследований и более 10 тыс. пациентов с СД2. Согласно полученным результатам, семаглутид продемонстрировал достоверно значимое преимущество в снижении уровня HbA1c и массы тела не только перед инсулином гларгин, ситаглиптином, канаглифлозином, но и перед другими представителями класса арГПП-1 — эксенатидом с пролонгированным высвобождением, дулаглутидом и лираглутидом.

Особый интерес с точки зрения возможности улучшения кардиоваскулярных исходов представляла программа SUSTAIN-6 [9], в рамках которой изучалось влияние семаглутида на основные сердечно-сосудистые конечные точки MACE. В этой программе приняли участие 3297 пациентов с СД2, а в качестве основной конечной точки была определена смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт. В исследовании были включены пациенты старше 50 лет с установленным ССЗ, ХСН (II–III функциональный класс по NYHA) и ХБП 3-й стадии или выше и пациенты старше 60 лет при наличии хотя бы одного фактора риска ССЗ. В общей сложности 83% участников SUSTAIN-6 имели либо установленные ССЗ или ХБП, либо и то и другое. Лечение семаглутидом приводило к значимому снижению главной конечной точки на 26% (относительный риск (ОР) 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,95; $p < 0,001$). Интересно, что риск смерти по сердечно-сосудистым причинам и риск ИМ были сравнимы между группами, в то время как риск инсультов оказался на 39% ниже в группе семаглутида (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,38–0,99; $p = 0,04$).

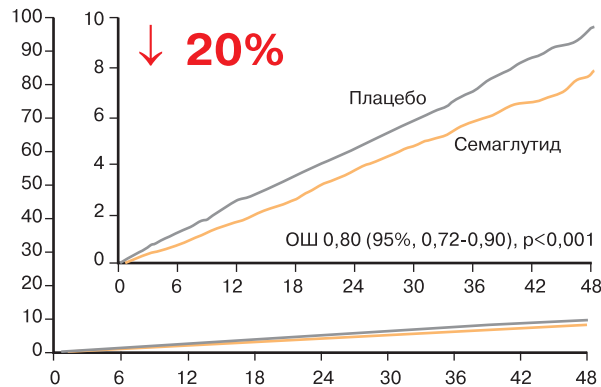
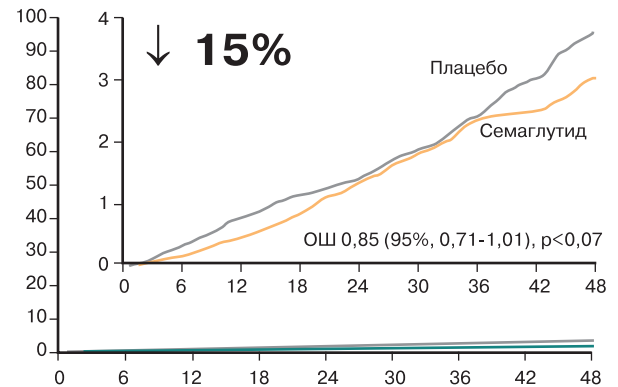
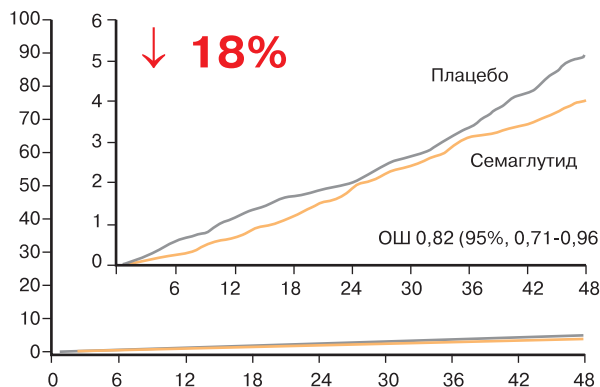
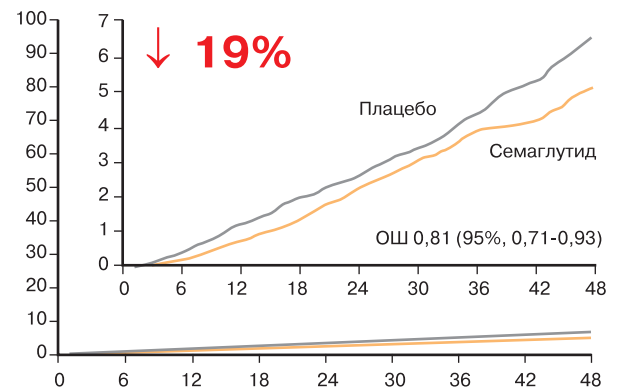
Другая важная особенность семаглутида заключается в том, что это единственный представитель арГПП-1, который представлен в двух лекарственных формах — инъекционной и пероральной. Пероральная форма препарата также показала благоприятные эффекты в отношении прогноза ССЗ у пациентов с СД2 в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PIONEER 6 [10].

Это исследование имело схожий дизайн с SUSTAIN-6: медиана наблюдения составила 15,9 месяца, количество участников — 3183 пациента, из которых приблизительно 85% имели высокий кардиоваскулярный риск, средний возраст больных — 66 лет, длительность СД2 — около 15 лет. Результаты PIONEER 6 продемонстрировали безопасность перорального семаглутида в дозе 14 мг и численное снижение риска крупных сердечно-сосудистых катастроф (MACE) на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,57–1,11; $p = 0,2$). Примечательно, что терапия пероральным семаглутидом ассоциировалась с уменьшением риска сердечно-сосудистой смерти на 51% (ОР 0,4; 95% ДИ: 0,27–0,92; $p = 0,03$) и соразмерным снижением относительного риска смерти по любым причинам на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ: 0,51–0,84; $p = 0,008$).

Учитывая сходный дизайн SUSTAIN-6 и PIONEER 6, а также сопоставимость и однонаправленность полученных результатов, был проведен ряд объединенных анализов этих исследований. Данные анализа объединенной когорты, включившего 6480 пациентов с СД2, показали снижение относительного риска MACE на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,92). Также представляется интересной работа Alfayez O.M. et al., в которой авторы провели сравнительный анализ различных арГПП-1 с точки зрения их влияния на основные сердечно-сосудистые точки и смертность. Согласно результатам этого анализа, при приеме перорального семаглутида наблюдалось более значимое снижение смертности по сердечно-сосудистым причинам в сравнении с дулаглутидом (ОР 0,46; 95% ДИ: 0,2–0,97), эксенатидом длительного действия (ОР 0,47; 95% ДИ 0,21–0,99) и ликсисенатидом (ОР 0,43; 95% ДИ 0,19–0,92). Важно добавить, что между пероральной и инъекционной формами семаглутида достоверной разницы по этому показателю отмечено не было (ОР 0,44; 95% ДИ 0,18–1,03) [11].

Помимо выраженного гликемического и кардиопротективного влияния, арГПП-1 длительного действия обладают значимым анорексигенным эффектом. Так, в исследовании SUSTAIN доля участников, которые достигли $\geq 5\%$ снижения массы тела от исходного, составила от 30 до 49% при использовании семаглутида в дозе 0,5 мг и от 47 до 68% при применении 1 мг против аналогичного показателя 6–27% в группе сравнения. Отметим, что семаглутид имел преимущество не только перед группой плацебо, но и перед другими арГПП-1, в частности перед лираглутидом (зарегистрирован для лечения ожирения) и дулаглутидом. При этом эффект потери веса коррелировал с параметром ИМТ и не зависел от длительности СД2.

Впечатляющие результаты исследования SUSTAIN в виде значительного снижения риска достижения главной составной конечной точки (MACE) и массы тела у пациентов с СД2 побудили исследователей инициировать крупные программы, нацеленные на оценку влияния семаглутида на основные конечные точки

А. Первичная конечная сердечно-сосудистая точка**В. Смерть от сердечно-сосудистых причин****С. Первичная конечная точка исходов СН****Д. Смерть от любых причин****Рисунок 1.** Клинические исходы применения семаглутида по сравнению с плацебо, полученные в исследовании SELECT [12]

и уменьшение кардиоваскулярного риска у пациентов с ожирением без нарушения углеводного обмена.

Исследование SELECT стало первым крупным многоцентровым плацебо-контролируемым исследованием, в рамках которого изучались кардиопротективные возможности семаглутида у пациентов с избыточной массой тела или ожирением без СД2, имеющих ССЗ в анамнезе [12]. Исследование отличалось большим количеством участников. Всего в него вошли 17 604 человека, которые были рандомизированы на 2 равные группы: 1-я группа получала терапию семаглутидом в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю, 2-я группа — плацебо. В соответствии с критериями включения в SELECT приняли участие пациенты старше 45 лет (средний возраст 61,6 лет) с ИМТ больше 27 кг/м² и наличием ССЗ (инфаркта, инсульта, заболеваний артерий нижних конечностей). Инфаркт миокарда в анамнезе имели 76,3% участников, инсульт — 23,0%, заболевания периферических артерий — 8,6%, ХСН — 24,0%, предиабет — 64,5%. Критериями исключения были наличие СД2 и лечение препаратами класса АГПП-1 в течение 3 мес. до рандомизации, тяжелая ХСН (IV класс по NYHA), терминальная стадия ХБП или диализ. Первичная конечная точка была определена как смерть по сердечно-сосудистым причинам, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт. Также важно подчеркнуть, что практически все участники получали

комплексную терапию, направленную на контроль основных факторов риска ССЗ: 74,5% — блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 89,8% — гиполипидемические препараты (87,3% — статины, 2,7% — фибраты), 85,9% — антиагрегантные средства, 12,6% — антикоагулянты.

Результаты исследования позволили установить достоверно значимое снижение главной конечной точки на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,72–0,90; $p < 0,001$), комбинированной точки по сердечной недостаточности на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71–0,96), риска смерти от всех причин на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,71–0,93; рис. 1). Достоверной разницы в отношении снижения сердечно-сосудистой смерти обнаружено не было (ОР 0,71–1,01; $p = 0,07$) [12]. Последующий субанализ показал, что эффекты семаглутида не зависели от тяжести и фенотипа ХСН. Помимо главной конечной точки, представлялось интересным влияние препарата на массу тела и окружности талии. В группе семаглутида среднее снижение массы тела составило 15,2% от исходного.

Таким образом, результаты исследовательской программы SELECT убедительно продемонстрировали, что терапия семаглутидом способствует значительному улучшению долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза у лиц с ожирением и установленными ССЗ, независимо от наличия нарушений углеводного обмена.

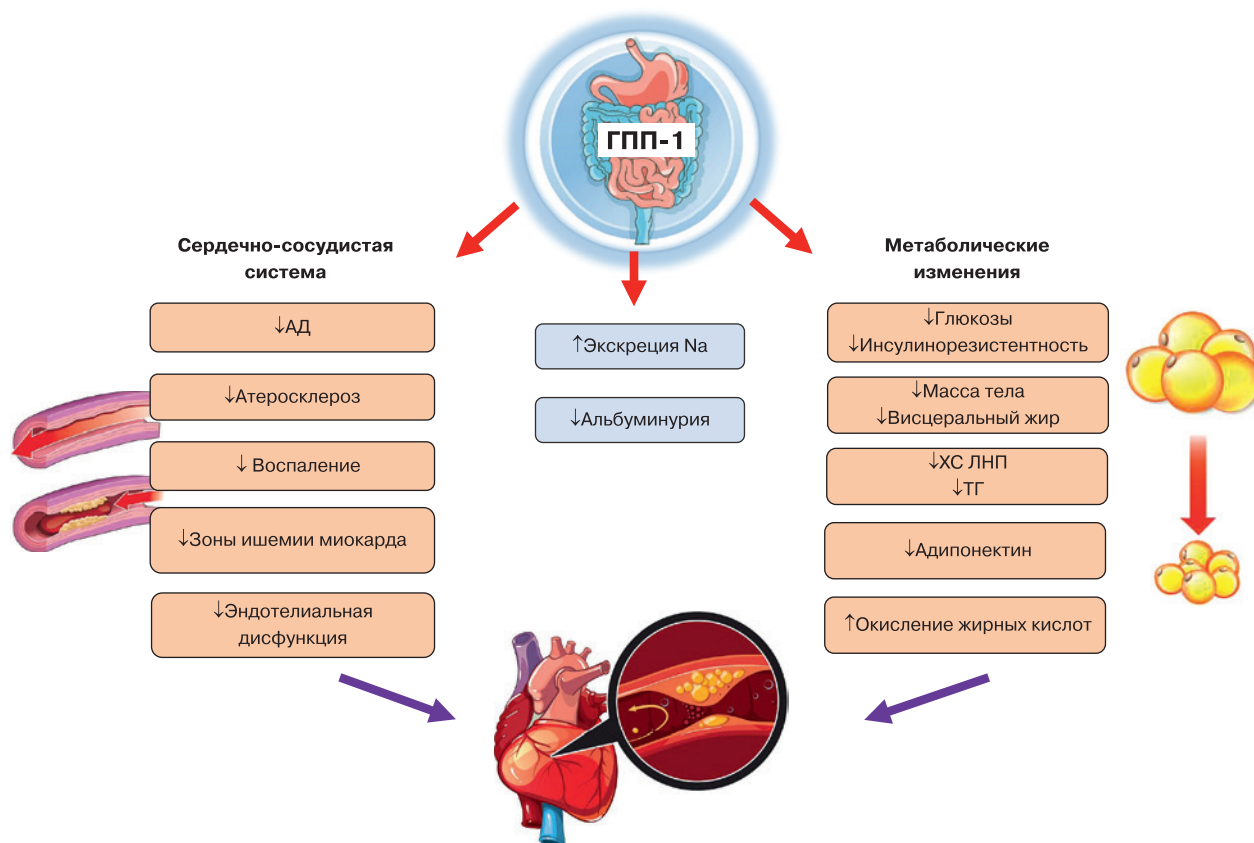


Рисунок 2. Возможные механизмы влияния глюкагоноподобного пептида-1 на сердечно-сосудистую систему. Примечание: ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; АД – артериальное давление; ХС ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды. Адаптировано из [14]

на. Расширение показаний к применению семаглутида представляется принципиально важным, поскольку меняет стратегию ведения пациентов с кардиометаболическими заболеваниями и открывает возможности для раннего вмешательства и лечения этих состояний в более широкой популяции пациентов.

Благоприятные эффекты арГПП-1 связывают с высокой распространенностью одноименных рецепторов в различных органах и системах, включая сосуды, предсердия, желудочки, эндокард, эндотелий и гладкомышечные клетки коронарных сосудов. Многочисленные исследования свидетельствуют о кардиопротекторных свойствах арГПП-1, которые обусловлены улучшением эндотелиальной функции, метаболизмом миокарда, противовоспалительным и антитромботическими эффектами препаратов [13, 14]. При ишемически-реперфузионном повреждении миокарда отмечается цитопротективный эффект ГПП-1, ассоциированный с активацией ряда киназ пути RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase Pathway), таких как протеинкиназа A, фосфоинозитол-3-киназа (PI3K), протеинкиназа B и ERK1/2. Эти механизмы способствуют снижению проницаемости митохондриальной мембраны и защищают кардиомиоциты от апоптоза в условиях реперфузии [15]. Кроме того, во всех CVOT-исследованиях арГПП-1 наблюдалось улучшение параметров АД, липидного метаболизма. Предполагается, что эти положительные эффекты определяются как прямым

воздействием этих препаратов на сосудистую функцию и воспаление, так и косвенными эффектами, опосредованными снижением массы тела и улучшением гликемического контроля (рис. 2). Среди арГПП-1 наиболее выраженное влияние на АД отмечено при применении семаглутида в инъекционной форме: снижение этого показателя в среднем составляет 3,4 мм рт. ст. при использовании дозы 0,5 мг и 5,4 мм рт. ст. – 1,0 мг. Механизмы гипотензивного действия арГПП-1 до конца не изучены, но, вероятно, связаны с вазодилатацией, обусловленной секрецией оксида азота и усилением натрийуреза. Одна из гипотез объясняет натрийуретический эффект арГПП-1 ингибированием активности кишечного натрий-водородного обменника изоформы 3 (NHE3), расположенного в проксимальном канальце почек. В экспериментальной работе Katsurada K et al. выдвинуто предположение о том, что натрийуретические эффекты арГПП-1 могут быть частично связаны с активацией почечных афферентных нервов, локализованных в почечной лоханке [16].

Семаглутид и ХСН: новые перспективы

На сегодняшний день появляется все больше данных, подтверждающих, что первым осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2 выступает ХСН. Наличие СД2 увеличивает риск ХСН до 5 раз независимо от длительности, компенсации нарушений углеводного обмена и характеризуется

более тяжелым течением и частыми госпитализациями, которые нередко сопровождаются летальностью [17]. Помимо СД2, важным и значимым фактором риска развития ХСН, особенно с сохранной ФВ, является ожирение. В отличие от ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), в развитии которой ведущую роль играет нарушение сократительной способности миокарда, ХСНсФВ объединяет крайне гетерогенную группу пациентов с множественными этиологическими и патогенетическими механизмами развития заболевания. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза ХСНсФВ лежит вялотекущий провоспалительный статус на уровне микроциркуляторного русла миокарда с последующим диффузным интерстициальным фиброзом, повышением давления наполнения ЛЖ и развитием диастолической дисфункции миокарда. Значимую роль в развитии этого фенотипа ХСН отводят метаболическим нарушениям, главным образом СД2 и ожирению, которые запускают каскад локальных и системных изменений, активируют провоспалительные цитокины и способствуют поддержанию низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции коронарных сосудов, уменьшению биодоступности оксида азота, развитию фиброза миокарда, жесткости ЛЖ и нарушению расслабления миокарда [18].

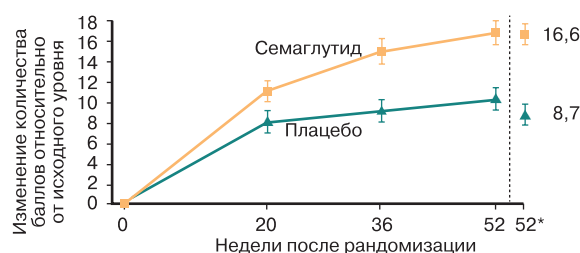
В настоящее время ХСНсФВ вызывает особую настороженность и находится в фокусе пристального внимания из-за высокой распространенности, которая, по некоторым эпидемиологическим данным, превышает аналогичные показатели ХСНнФВ, а также в связи с тяжелым клиническим течением, высокой летальностью и крайне ограниченностью методов лечения, улучшающих прогноз соответствующих пациентов. Появление инновационных сахароснижающих препаратов, которые продемонстрировали дюжину гликемических и негликемических плеiotропных эффектов, особенно в отношении кардиопротекции, стало значимым событием, которое в корне поменяло концепцию лечения ХСН. За последние 5 лет было инициировано и проведено множество крупных РКИ, в которых целенаправленно изучались кардио- и нефропротективные свойства двух классов антидиабетических препаратов — арГПП-1 и иНГЛТ-2. После получения впечатляющих результатов в исследовательских программах, посвященных иНГЛТ-2, которые показали их благоприятное влияние на прогноз пациентов с ХСН, представлялось интересным проанализировать также эффекты арГПП-1 в этой области.

Результаты крупных CVOT-исследований показали преимущественное влияние арГПП-1 на процессы атерогенеза и нейтральное влияние на риск госпитализации по поводу ХСН. В метаанализе данных 54 092 пациентов с СД2, из которых 16% имели ХСН, было отмечено отсутствие статистически значимого влияния арГПП-1 на комбинированную конечную точку, включающую госпитализацию по поводу ХСН и смерть

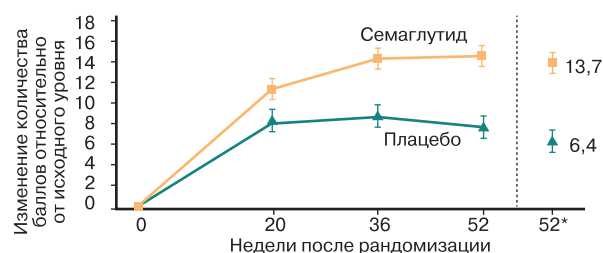
от ССЗ (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,84–1,08). Примечательно, что у пациентов без ХСН в анамнезе наблюдалось достоверное снижение риска этой конечной точки на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,76–0,92). В группе арГПП-1 наблюдалось достоверное снижение частоты атеросклеротических событий независимо от наличия ХСН: на 15% у больных ХСН (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,75–0,97) и на 12% у пациентов без этой патологии (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,83–0,93) [19]. Напротив, в другой крупном метаанализе, выполненном Kristensen S.L. et al. и объединившем 7 исследований (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, Harmony Outcomes, REWIND, PIONEER 6) с участием 56 004 пациентов с СД2, отмечалось снижение MACE на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,82–0,94; $p < 0,0001$), общей смертности на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,81–0,96; $p = 0,003$), сердечно-сосудистой смертности на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,83–0,95; $p = 0,001$), риска инсульта на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,76–0,93; $p < 0,0001$) и ИМ на 8%. Кроме того, было зарегистрировано статистически значимое уменьшение риска госпитализации по поводу ХСН — на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,83–0,99; $p = 0,028$) [6]. Аналогичные результаты принес и ряд других метаанализов, однако, принимая во внимание, что в оригинальных РКИ не было зафиксировано снижения риска госпитализации по поводу ХСН, требуется проведение хорошо спланированных рандомизированных исследований для более точной оценки влияния арГПП-1 на течение этого заболевания.

В рамках исследовательской программы SELECT [20] были впервые продемонстрированы благоприятные эффекты семаглутида у пациентов с ХСН и ожирением. Согласно ее результатам, применение этого представителя арГПП-1 ассоциировалось со снижением составной конечной точки по сердечной недостаточности (смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71–0,96). Кардиопротективные свойства семаглутида также изучались в исследованиях STEP-HFrEF (семаглутид у пациентов с ХСНсФВ и ожирением) [21] и STEP-HFrEF DM (семаглутид у пациентов с ХСНсФВ, ожирением и СД2) [22]. Эти программы представляют особый интерес, поскольку в них исследовалось влияние семаглутида на качество жизни пациентов с ХСН, что является важным аспектом в лечении данного заболевания. Были определены двойные первичные конечные точки, которые включали изменение результатов по шкале KCCQ-CSS (сумма баллов от 0 до 100 баллов: чем выше балл, тем меньше симптомов) и процентное изменение массы тела. Вторичной конечной точкой служили результаты теста шестиминутной ходьбы. Дополнительно оценивалась дополнительная комбинированная конечная точка, включавшая смерть от всех причин, события ХСН, изменение суммы баллов по KCCQ-CSS, дистанцию теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), динамику уровня С-реактивного белка (СРБ).

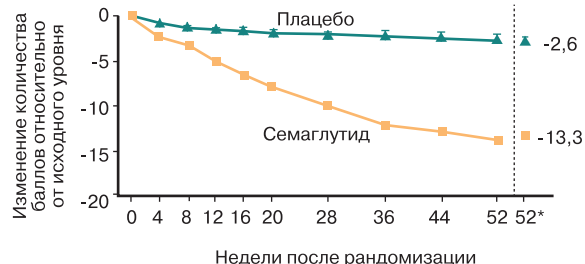
А. Изменение в KCCQ-CSS в STEP-HFrEF



В. Изменение в KCCQ-CSS в STEP-HFrEF DM



С. Изменение массы тела в STEP-HFrEF



D. Изменение массы тела в STEP-HFrEF DM

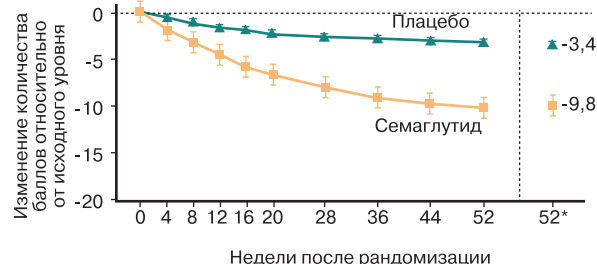


Рисунок 3. Изменение количества баллов по шкале KCCQ-CSS по сравнению с исходным уровнем (панель А, В) и процентное изменение массы тела относительно исходного уровня (панель С, D) в исследованиях STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM

В исследовании STEP-HFrEF (529 пациентов с ХСН и ожирением) среднее изменение по шкале KCCQ-CSS в группе семаглутида составило 16,6 балла против 8,7 в группе плацебо ($p < 0,001$), масса тела в среднем снизилась на 13,3 и 2,6% соответственно ($p < 0,001$) [21]. Кроме того, между группами была установлена существенная разница в результатах ТШХ. Терапия семаглутидом способствовала увеличению расстояния, которое пациенты могли пройти за 6 мин. на 20,3 м, тогда как в группе плацебо аналогичное значение составило всего 1,2 м ($p < 0,001$; рис. 3). Кроме того, на фоне применения семаглутида наблюдалось более значительное снижение уровня СРБ, составившее -43,5 против -7,3% в группе плацебо. По данным анализа безопасности, серьезные нежелательные события были зарегистрированы у 13,3% пациентов в группе семаглутида и у 26,7% в группе плацебо.

Аналогичные результаты были получены и в анализе STEP-HFrEF DM (616 пациентов с ХСН, ожирением и СД2): расчетная разница значений по шкале KCCQ-CSS между группами составила 7,3 балла в пользу семаглутида ($p < 0,001$) [22]. Процентное изменение массы тела на 52-й неделе наблюдения составило -9,8% в группе семаглутида и -3,4% в группе плацебо. Среднее изменение расстояния 6-минутной ходьбы на 52-й неделе наблюдения равнялось +12,7 м в группе семаглутида и -1,6 м в группе плацебо ($p = 0,008$).

В рамках запланированного вторичного анализа объединенных данных исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM проводилась оценка потенциального влияния гендерных различий на эффективность семаглутида в дозе 2,4 мг у пациентов с ожирением и ХСНсФВ. Из 1145 участников 570 (49,7%) составили

женщины. В этой когорте отмечались более высокие показатели ИМТ, ФВ ЛЖ, уровня СРБ и более выраженная клиническая симптоматика ХСН.

Применение семаглутида привело к улучшению показателей по опроснику качества жизни KCCQ-CSS: среднее изменение +7,6 балла (95% ДИ: 4,5–10,7) у женщин и +7,5 балла (95% ДИ: 4,3–10,6) у мужчин ($p = 0,94$). Также были зарегистрированы положительная динамика в увеличении дистанции ТШХ и улучшение по комбинированной конечной точке (смерть от всех причин, события ХСН, изменения результатов по шкале KCCQ-CSS, дистанции ТШХ, динамика СРБ) независимо от пола ($p > 0,05$). При этом снижение массы тела было более значительным у женщин: у них среднее изменение этого параметра составило -9,6 (95% ДИ: от -10,9 до -8,4%) против -7,2% (95% ДИ: от -8,4 до -6,0%) у мужчин ($p = 0,006$). Следовательно, терапия семаглутидом (2,4 мг) у больных ХСНсФВ и ожирением, как с наличием СД2, так и без него, привела к улучшению качества жизни в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения симптомов сердечной недостаточности, уменьшению риска нежелательных событий, связанных с ХСН, а также сопровождалась снижением веса и уровня маркеров воспаления.

Таким образом, применение семаглутида у пациентов с ХСН и ожирением, как с наличием, так и отсутствием СД2, продемонстрировало не только значимые кардиопротективные эффекты, но и существенное улучшение качества жизни, что немаловажно при сердечной недостаточности, чья клиническая симптоматика характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями и характеризуется значительным снижением функционального статуса. Кардиопротективные

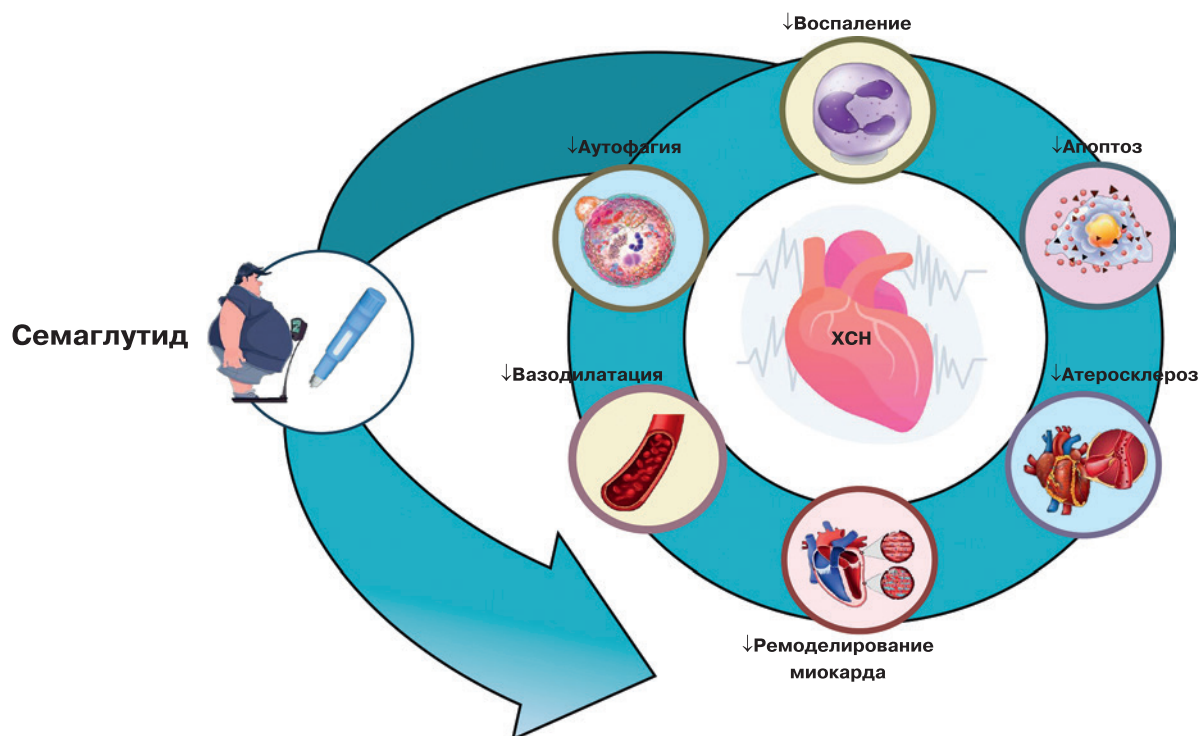


Рисунок 4. Потенциальные пути влияния семаглутида на хроническую сердечную недостаточность. XCH – хроническая сердечная недостаточность. Адаптировано из [23]

свойства арГПП-1 не могут быть объяснены только гликемическим контролем и снижением массы тела. В экспериментальных работах было обнаружено противовоспалительное действие семаглутида, в частности, влияние на процессы аутофагии и апоптоза, а также антиатерогенные эффекты, связанные со снижением активности матриксных металлопротеиназ и стабилизацией атеросклеротических бляшек (рис. 4) [23]. Метаанализ Bray J.J.H. et al., включавший 40 РКИ, показал значительное снижение уровней СРБ, фактора некроза опухоли альфа и малонового диальдегида (маркера оксидативного стресса) у пациентов с СД2, получавших арГПП-1 [24]. Это служит подтверждением плеiotропных механизмов действия арГПП-1, выходящих за рамки контроля гликемии. Результаты вышеприведенных исследований семаглутида нашли отражение в гайдлайнах Американской диабетической ассоциации 2025 г., которые рекомендуют семаглутид всем пациентам с симптоматической ХСНсФВ и ожирением как для гликемического контроля, так и уменьшения симптомов, связанных с сердечной недостаточностью, независимо от уровня HbA1c (уровень доказательности – А) [25].

Заключение

АрГПП-1 – перспективный класс сахароснижающих препаратов, которые обладают плеiotропными эффектами, влияющими не только на метаболические нарушения, но и на различные ткани и органы. Представленные исследования свидетельствуют о значительном потенциале семаглутида в снижении кардио-

метаболического риска и улучшении долгосрочного прогноза у пациентов с ожирением и СД2. Этот препарат обеспечивает более выраженное снижение уровня HbA1c, улучшенный контроль гликемии и более значительное снижение массы тела по сравнению не только с остальными арГПП-1, но и с другими группами сахароснижающих средств. Способность арГПП-1 модулировать ключевые пути, участвующие в развитии АССЗ и сердечной недостаточности, такие как воспаление, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз, делает их важным инструментом в комплексном управлении сердечно-сосудистым риском у пациентов с метаболическими нарушениями. Обширная и убедительная доказательная база, накопленная в отношении семаглутида и других арГПП-1, послужила основанием для их рекомендации пациентам с высоким или очень высоким риском развития АССЗ независимо от уровня компенсации углеводного обмена, а также больным с ХСНсФВ и ожирением не только для контроля гликемии, но и улучшения симптомов, связанных с сердечной недостаточностью.

На российском фармацевтическом рынке представлены биоаналоги семаглутида, в частности препарат Семавик® Некст (ООО «Герофарм») в различных дозировках. В исследовании, выполненном Носковым С.М. с соавт. и посвященном клинической эффективности и безопасности биоаналога семаглутида, продемонстрирована высокая степень биоэквивалентности Семавик® Некст оригинальному препарату Wegovy® («Ново Нордиск А/С») [26]. Результаты исследования показали сопоставимость биоаналога и оригинального

препарата по характеристикам действующего вещества, профилю примесей и составу вспомогательных веществ. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения препарата Семавик® Некст в качестве альтернативы оригинальному семаглутиду. Это

открывает перспективы для более широкого доступа пациентов к терапии семаглутидом, что особенно актуально в контексте растущей потребности в эффективных методах профилактики и лечения ССЗ у пациентов с метаболическими нарушениями.

Литература/References

- Anand SS, Dagenais GR, Mohan V et al; EpiDREAM Investigators. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(4): 755–64. doi: 10.1177/1741826711409327.
- Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol*. 2024; 49(2): 102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.
- Schnell O, Barnard-Kelly K, Battelino T et al. CVOT Summit Report 2023: New cardiovascular, kidney, and metabolic outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 2024; 23(1): 104. doi: 10.1186/s12933-024-02180-8.
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шлякто Е.В. с соавт. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Измайлова М.Я., Демидова Т.Ю., Валентович В.В. Кардио-рено-метаболическое здоровье: обсуждаем рекомендации Американской кардиологической ассоциации. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 5(2): 35–45. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-16.
- Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10): 776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
- Blundell J, Finlayson G, Axelsen M et al. 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): 1242–51. doi: 10.1111/dom.12932.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(9): 841–51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
- Alfayez OM, Almohammed OA, Alkhezi OS et al. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: Network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1): 96. doi: 10.1186/s12933-020-10170-z.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023; 389(24): 2221–32. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
- Ferrari F, Scheffel RS, Martins VM et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: The past, present, and future. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022; 22(4): 363–83. doi: 10.1007/s40256-021-00515-4.
- Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: Class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29(4): 238–48. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.011.
- Islam KN, Islam RK, Tong VT et al. Obesity medications and their impact on cardiovascular health: A narrative review. *Cureus*. 2024; 16(10): e71875. doi: 10.7759/cureus.71875.
- Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM et al. Does glucagon-like peptide-1 induce diuresis and natriuresis by modulating afferent renal nerve activity? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019; 317(4): F1010–F1021. doi: 10.1152/ajprenal.00028.2019.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(9): 1607–18. doi: 10.1111/dom.14074.
- Wang Q, Cao H, Li P et al. New approach to heart failure: Integrated traditional Chinese with Western medicine. *Advanced Chinese Medicine*. 2024; 1(1): 19–39. doi: 10.1002/acm4.10.
- Ferreira JP, Saraiva F, Sharma A et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes with and without chronic heart failure: A meta-analysis of randomized placebo-controlled outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(6): 1495–502. doi: 10.1111/dom.14997.
- Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*. 2020; 229: 61–69. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008.
- Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023; 389(12): 1069–84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
- Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA et al; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024; 390(15): 1394–407. doi: 10.1056/NEJMoa2313917.
- Yaribeygi H, Maleki M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Anti-inflammatory benefits of semaglutide: State of the art. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024; 36: 100340. doi: 10.1016/j.jcte.2024.100340.
- Bray JH, Foster-Davies H, Salem A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(8): 1806–22. doi: 10.1111/dom.14399.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(Supplement_1): S181–S206. doi: 10.2337/dc25-S009.
- Носков С.М., Арефьева А.Н., Банко В.В. с соавт. Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2024; 18(16): 216–222. doi: 10.21518/ms2024-346.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Измайлова Мария Ярагивна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Алиева Мадина Абульфазовна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. E-mail: madina_alieva97@bk.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 22.03.2025. Рецензия получена 07.05.2025. Принята к публикации 12.05.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Tatiana Yu. Demidova — D. Sci. (Med.), Professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Mariyam Ya. Izmailova** — assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Madina A. Alieva — clinical resident of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: madina_alieva97@bk.ru

*Corresponding author

Received: 22.03.2025. Revision Received: 07.05.2025. Accepted: 12.05.2025.