



## Агонист бета-рецепторов тиреоидного гормона (THR-β) ресметиром для лечения фиброза печени и стеатогепатита

Лазебник Л.Б.<sup>1</sup>, Винницкая Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», (ул. Новогиреевская, д. 1, г. Москва, 111123, Россия)

**Для цитирования:** Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В. Агонист бета-рецепторов тиреоидного гормона (THR-β) ресметиром для лечения фиброза печени и стеатогепатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(12): 113–118 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-113-118

✉ **Для переписки:** Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины; Президент Научного общества гастроэнтерологов России, вице-президент Российского медицинского научного общества терапевтов  
Винницкая Елена Владимировна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела гепатологии

### Резюме

Субклиническое повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) – ключевого индикатора недостаточности тиреоидной функции – положительно коррелирует с биохимическими показателями гепатоцеллюлярного повреждения. Тиреоидные гормоны – трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) – выступают в роли фундаментальных биохимических регуляторов, определяющих метаболический гомеостаз как в гепатоцитах, так и в организме в целом. Инновационный класс лекарственных средств – THR-β агонисты, обладающие направленным воздействием на гепатоциты за счёт селективной активации изоформы рецептора THR-β, экспрессирующейся преимущественно печени и регулиющей ряд метаболических процессов. Высокая краткосрочная эффективность и безопасность, подтверждённая в исследовании MAESTRO-NASH, позволили рассматривать ресметиром (и класс THR-β агонистов в целом) как новое перспективное направление терапии МАСГ и фиброза печени.

Подтверждение антифибротического потенциала ресметиром показано по полученным результатам улучшения стадии фиброза ≥1 без ухудшения активности НАЖБП у 24,2%, получавших 80 мг, и у 25,9%, получавших 100 мг, против 14,2% на плацебо. Было выявлено положительное влияние терапии на ключевые биохимические маркеры. Наряду со значимым снижением активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ), был зафиксирован выраженный гиполипидемический эффект в отношении ЛПНП: снижение на 13,6% (80 мг) и 16,3% (100 мг) к 24-й неделе против минимального изменения в группе плацебо (+0,1%, p<0,001).

**Ключевые слова:** жировая дегенерация печени, фиброз печени, полиморфизм гена *PNPLA3*, рецептор THR-β, ресметиром

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ECAACI



## The thyroid hormone receptor beta (THR-β) agonist resmetir for the treatment of liver fibrosis and steatohepatitis

L.B. Lazebnik<sup>1</sup>, E.V. Vinnitskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

<sup>2</sup> Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, (1 p. 1, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russia)

**For citation:** Lazebnik L.B., Vinnitskaya E.V. The thyroid hormone receptor beta (THR-β) agonist resmetir for the treatment of liver fibrosis and steatohepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(12): 113–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-113-118

✉ **Corresponding author:** Leonid B. Lazebnik, MD, Professor, Department of Therapy and Preventive Medicine; President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, Vice President of the Russian Medical Scientific Society of Therapists  
Elena V. Vinnitskaya, MD, Chief Researcher, Department of Hepatology

## Summary

Subclinical elevations in thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, a key indicator of thyroid dysfunction, positively correlate with biochemical markers of hepatocellular damage. The thyroid hormones triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) act as fundamental biochemical regulators, determining metabolic homeostasis in both hepatocytes and the body as a whole. An innovative class of drugs, THR- $\beta$  agonists, target hepatocytes by selectively activating the THR- $\beta$  receptor isoform, which is expressed primarily in the liver and regulates a number of metabolic processes. The high short-term efficacy and safety confirmed in the MAESTRO-NASH study have led to the consideration of resmetirom (and the THR- $\beta$  agonist class as a whole) as a promising new treatment option for ASH and liver fibrosis.

The antifibrotic potential of resmetirom was confirmed by the results of improvement in fibrosis stage  $\geq 1$  without worsening NAFLD activity in 24.2% of those receiving 80 mg and in 25.9% of those receiving 100 mg, versus 14.2% on placebo. A positive effect of therapy on key biochemical markers was revealed. Along with a significant decrease in the activity of liver enzymes (ALT, AST, GGT), a pronounced lipid-lowering effect on LDL was recorded: a decrease of 13.6% (80 mg) and 16.3% (100 mg) by week 24 versus a minimal change in the placebo group (+0.1%,  $p < 0.001$ ).

**Keywords:** fatty liver degeneration, liver fibrosis, *PNPLA3* gene polymorphism, THR- $\beta$  receptor, resmetirom

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

«Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)» – сравнительно недавно предложенное экспертами и практически единогласно принятое профессиональным сообществом понятие коморбидного состояния, сменившее привычный термин «Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)», было единогласно принято международным консенсусом [1, 2, 3].

Вместе с тем, следует признать, что в РФ ни уходящий термин «неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)», узаконенный МКБ-11, ни новомодный «Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)», хотя и допустимы в научно-практической литературе, в документах официальной медстатистики, повидимому, не должны бы быть употреблены, т.к. используемая нами МКБ-10 применительно к данной нозологической форме формулирует ее рабочие коды как «К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках», «К 74.0 – фиброз печени», «К 74.2 – фиброз печени в сочетании со склерозом печени» и «К 74.6 – другой и неуточненный цирроз печени» [4].

Тем не менее, и патогенетическое понимание болезни, и взгляды на нее претерпевают естественные изменения, и с 2024 г. МАЗБП рассматривается как независимый маркер и патогенетический компонент кардиометаболического континуума, вносящего самостоятельный вклад в риск развития ожирения, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и сахарного диабета 2-го типа [5–8].

С клинической и патогенетической точек зрения, МАЗБП является динамическим состоянием с риском прогрессии. Ее естественное течение можно представить как последовательность стадий, начинающихся с накопления жира (стеатоза) и потенциально ведущих через воспалительную фазу (МАСГ) и фиброз к терминальным осложнениям – циррозу и раку печени. Патогенез МАЗБП имеет мультифакторную природу и включает дисфункцию оси «кишечник–печень», основой которой является кишечный, мукозит и повышенная эпителиальная

проницаемость, инсулинорезистентность, нарушение регуляции адипокинов, а также генетическая предрасположенность (например, полиморфизм гена *PNPLA3*).

Мы шире представляем себе поэтапность повреждающих печень патогенетических моментов, когда переплетающиеся между собой генетические и внешние факторы оказывают повреждающее воздействие на защитные структуры слизистомикробно-тканевого комплекса, приводящее к последовательному формированию жировой дегенерации печени – стеатозу, стеатогепатиту, фиброзу, циррозу и аденокарциноме печени [9, 10].

Важным клиническим следствием патогенетических механизмов МАЗБП является эндотелиальная дисфункция, представляющей собой центральное иницирующее звено в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Пиком клинического проявления МАЗБП становится состояния мета-воспаления – хронического системного воспалительного ответа, ассоциированного с метаболической дисрегуляцией, представляющее глобальную угрозу, которая нарушает системный гомеостаз и повышает риск полиорганных повреждений, в том числе и артериальной гипертензии [12, 13].

Формирование фиброза печени является узловым, считавшемся до последнего времени необратимым звеном финала этого страдания [14].

Отечественная литература подробно знакомила читателя с традиционными методами лекарственной гепатопротекции, отчетливо сознавая, что радикальных методов профилактики и лечения фиброза печени к тому времени не имелось [15].

Однако подлинную революцию свершили результаты исследований эффективности таргетных полипептидов под общим названием агонисты глюкагоноподобных рецепторов, показавшие высокую лечебную и профилактическую гепатопротективную антифибротическую активность в многочисленных исследованиях ESSENCE и SYNERGY-NASH, что явилось основанием для опубликования рекомендаций FDA к использованию их как

антифибротических средств у больных с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией при условии соблюдения ими пищевого режима и адекватных физических нагрузок [16–19].

Только что вышедшие гайдлайны ВОЗ рекомендуют для лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний использовать препараты этой фармгруппы – лираглутид, семаглутид и тирзепатид [20].

Взаимосвязь МАЖБП с функцией щитовидной железы, в частности опосредованная печёночными рецепторами TR $\beta$ , представляет особый интерес, поскольку указывает на новые мишени для фармакологического воздействия.

Дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси способна инициировать каскад метаболических нарушений в печени, затрагивающих липидный и углеводный обмен, а также процессы белкового синтеза, а первичный гипотиреоз является установленным фактором риска развития МАЖБП [21].

Известно, что даже субклиническое повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) – ключевого индикатора недостаточности тиреоидной функции – положительно коррелирует с биохимическими показателями гепатоцеллюлярного повреждения [22], а низкодозная терапия тиреоидными гормонами доказала свою эффективность в снижении выраженности стеатоза печени у пациентов с МАЖБП [23].

Тиреоидные гормоны – трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) – выступают в роли фундаментальных биохимических регуляторов, определяющих метаболический гомеостаз как в гепатоцитах, так и в организме в целом. Помимо этого, гипотиреоидное состояние, характеризующееся снижением уровня циркулирующих тиреоидных гормонов и их тканевой доступности в печени – ассоциировано с повышенным риском развития метаболического стеатогепатита.

Этот патогенетический путь реализуется через индукцию липотоксичности, активацию провоспалительных каскадов и стимуляцию процессов фиброгенеза [24, 25].

Изучение взаимодействия между патологией щитовидной железы и состоянием печени имеет глубокие исторические корни, восходящие к XIX веку, однако многие аспекты данной проблемы до сих пор остаются предметом активных научных дискуссий и содержат значительное количество нераскрытых вопросов. В частности, в лаборатории гормонов пищеварительного тракта Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ – ныне МКНЦ им А.С. Логинова) был реализован многолетний цикл исследований, направленных на анализ корреляций между тиреоидным статусом и процессами жировой инфильтрации печени (стеатозом). Полученные данные подтвердили непреходящую актуальность изучения данной ассоциации как с позиций фундаментальной гепатологии и эндокринологии, так и для оптимизации подходов к повседневной клинической практике [26, 27].

Ключевым принципом периферического действия тиреоидных гормонов является их изоли-

рованный внутритканевой гомеостаз, а конечная биологическая активность в клетке-мишени определяется не столько сывороточным уровнем, сколько эффективностью клеточного транспорта, локальной дейодиназной конверсией и экспрессией изоформ специфических рецепторов. На фоне нормальных сывороточных уровней тиреоидных гормонов при НАСГ может развиваться локальная тканевая резистентность к ним. Это обусловлено изменением экспрессии или активности ключевых компонентов внутриклеточной сигнализации: транспортеров, дейодиназ и рецепторов тиреоидных гормонов [28,29].

Желчные кислоты также играют критическую роль в оси кишечник-печень реакции воспаления и формировании иммунного ответа, участвуя в пролиферации эпителиальных клеток, взаимодействуя с кишечной микробиотой, экспрессии генов посредством эпигенетических механизмов. Хорошо известна регулирующая роль урсодиолевой кислоты [30].

Таргетное воздействие на внутриклеточные сигнальные каскады в гепатоцитах остается приоритетным направлением исследований, о чем свидетельствует создание целого ряда селективных агонистов тиреоидного гормонального рецептора-бета – TR $\beta$  (например, GC-1, GC-24, KB141, KB2115, MB07811) [31].

Инновационный класс лекарственных средств – THR- $\beta$  агонисты, обладающие направленным воздействием на гепатоциты за счёт селективной активации **изоформы рецептора THR- $\beta$** , экспрессирующейся преимущественно печени и регулирующей ряд метаболических процессов.

Высокая краткосрочная эффективность и безопасность, подтверждённая в исследовании MAESTRO-NASH, позволили рассматривать ресметиром (и класс THR- $\beta$  агонистов в целом) как новое перспективное направление терапии МАСГ и фиброза печени [32, 33].

В марте 2024 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило селективный агонист тиреоидного гормонального рецептора-бета ресметиром как первый таргетный препарат для лечения МАЖБП [34].

III фаза исследования MAESTRO-NASH включала 966 пациентов с гистологически подтвержденным метаболическим стеатогепатитом (МАСГ), которые были разделены на три группы: ресметиром 80 мг/сут (n=322), ресметиром 100 мг/сут (n=323) и плацебо (n=321).

Был подтвержден выраженный терапевтический эффект ресметирома в отношении основных морфологических признаков активности МАСГ – достигнуто гистологическое разрешение МАСГ без ухудшения фиброза примерно у четверти пациентов, получавших терапию: в группе 80 мг у 25,9%, в группе 100 мг у 29,9%, что статистически значимо превосходило показатель в группе плацебо (9,7%, p<0,001).

Подтверждение антифибротического потенциала ресметирома показано по полученным результатам улучшения стадии фиброза  $\geq 1$  без ухудшения активности МАЖБП у 24,2%, получавших 80 мг,

и у 25,9%, получавших 100 мг, против 14,2% на плацебо ( $p < 0,001$ ) [35].

Было выявлено положительное влияние терапии на ключевые биохимические маркеры. Наряду со значимым снижением активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ), был зафиксирован выраженный гиполипидемический эффект в отношении ЛПНП: снижение на 13,6% (80 мг) и 16,3% (100 мг) к 24-й неделе против минимального изменения в группе плацебо (+0,1%,  $p < 0,001$ ).

Благоприятный профиль безопасности ресметирома был сопоставим с плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений сохранялась на сходном уровне: 10,9% (80 мг), 12,7% (100 мг) и 11,5% (плацебо). Среди наиболее частых событий преобладали легкие или умеренные желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота), в основном отмечавшиеся в начале курса терапии.

Полученные результаты позволили AASLD рекомендовать ресметиром как средство для лечения фиброза печени при MASLD [3, 36].

Механизм действия ресметирома базируется на его способности селективно связываться с рецептором тиреоидных гормонов бета (THR- $\beta$ ), локализованным в клетках печени. После взаимодействия с этим рецептором препарат запускает каскад метаболических изменений, направленных на коррекцию дисрегуляции, характерной для метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ). Клинически это проявляется комплексом позитивных эффектов. Прежде всего, препарат способствует существенному снижению жировой инфильтрации печени – данный эффект подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии с количественной оценкой жировой фракции. Параллельно наблюдается нормализация уровня печеночных ферментов, что свидетельствует о снижении воспалительного процесса и улучшении функционального состояния печени. Нормализуя функцию гепатоцита, ресметиром демонстрирует благоприятное влияние на липидный профиль крови, в частности – приводит к статистически значимому снижению концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Это не только улучшает показатели липидограммы, но и потенциально снижает риск развития сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МАСГ. Таким образом, действие ресметирома обеспечивает комплексный метаболический эффект, направленный на устранение ключевых патологических механизмов МАСГ – жировой дистрофии печени, воспалительного повреждения гепатоцитов и нарушений липидного обмена [11, 13]. Показанием к применению препарата является лечение взрослых пациентов с умеренным и тяжелым метаболически ассоциированным стеатогепатитом (МАСГ/НАСГ) в комбинации с фиброзом печени стадии F2–F3, на фоне модификации образа жизни (диетотерапия и физические нагрузки).

В настоящее время активно изучается долгосрочная эффективность ресметирома. Основное внимание в продолжающихся исследованиях уделяется оценке способности препарата снижать риск прогрессирования цирроза печени, уменьшать вероятность развития печеночной недостаточности,

сокращать потребность в трансплантации печени, а также снижать уровень преждевременной смертности среди пациентов.

Оценка способности препарата влиять на долгосрочные клинически значимые конечные точки требует подтверждения в ходе продолжительных исследований, что определит её место в алгоритмах лечения.

Текущий этап фармакологических разработок в терапии МАСГ характеризуется созданием нового поколения высокоселективных агонистов тиреоидного рецептора- $\beta$  (THR- $\beta$ ), обладающих гепатоспецифичным тропизмом. Молекулы-кандидаты, такие как HSK31679, TG68 и CS271011, представляют эволюционный шаг в лечении метаболического ассоциированного стеатогепатита и фиброза. Их молекулярный дизайн оптимизирован для максимального сродства к гепатоцеллюлярной изоформе THR- $\beta$  с целью минимизации системных эффектов, опосредованных активацией THR- $\alpha$ .

Особого внимания заслуживает накапливающийся массив данных о том, что эффективность THR- $\beta$  агонистов может быть модулирована состоянием кишечного микробиома. Современные исследования демонстрируют, что состав и функциональная активность микробиоты способны влиять на биодоступность, метаболизм и фармакодинамику этих соединений. В частности, определённые таксоны бактерий могут участвовать в трансформации пролекарственных форм, изменять экспрессию транспортеров лекарственных средств в энтероцитах или продуцировать метаболиты (например, вторичные желчные кислоты), которые опосредованно воздействуют на сигнальные пути THR- $\beta$ . Более того, микробиом-зависимые изменения в кишечном барьере и системном воспалении потенциально способны модифицировать ответ на терапию, что делает необходимым учёт микробиологических факторов при планировании клинических испытаний и персонализации лечения. Прямых клинических данных о модуляции эффективности конкретных препаратов пока мало, но фундаментальные механизмы (влияние микробиома на экспрессию THR- $\beta$  и метаболизм тиреоидных гормонов) установлены [37], а в эксперименте показано прямое влияние метаболитов микробиоты на экспрессию THR- $\beta$  в печени через ось «кишечник-печень» [38].

Таким образом, дальнейшее развитие класса THR- $\beta$  агонистов требует не только оптимизации молекулярных свойств соединений, но и углублённого изучения их взаимодействия с микроокружением организма, включая кишечный микробиом. Это открывает перспективы для разработки комбинированных стратегий, сочетающих THR- $\beta$ -направленную фармакотерапию с модуляцией микробиоты для повышения эффективности и безопасности лечения МАСГ.

Таким образом, агонисты THR- $\beta$  представляют собой принципиально новую патогенетическую стратегию в лечении МАЖБП, напрямую воздействуя на ключевые звенья метаболической дисфункции и воспаления в гепатоцитах. Их способность не только уменьшать стеатоз, но и индуцировать разрешение стеатогепатита с регрессом фиброза меняет

парадигму ведения пациентов, переводя терапию из плоскости симптоматической коррекции в область модификации болезни. Успех ресметронома, подтвержденный в исследованиях III фазы 3, открывает новую терапевтическую эру, а разработка молекул второго поколения (HSK31679, CS271011) направлена на дальнейшее повышение селективности и эффективности. Дальнейшие исследования

должны быть сфокусированы на оптимизации терапии с учетом индивидуальных особенностей, включая влияние микробиома, и долгосрочного влияния на кардиометаболические исходы.

Внедрение THR- $\beta$  агонистов в клиническую практику знаменует начало эры таргетной терапии, способной коренным образом изменить естественное течение МАЖБП [39].

## Литература | References

- Chrysavgis L., Cholongitas E. From NAFLD to MASLD: what does it mean? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2024;18(6):217–221.
- Hagström H. et al. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *Journal of hepatology*. 2024;80(2): e76–e77.
- Younossi Z.M., Zelber-Sagi S., Lazarus J.V. et al. Global Consensus Recommendations for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2025 Oct;169(5):1017–1032.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.044.
- Lazebnik L.B. Metabolically associated fatty liver disease. Practical recommendations of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Part 1. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10):5–10. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-230–10–5–10.  
Лазебник Л.Б. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Практические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Часть 1. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 5–10. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-230–10–5–10.
- Stepanova M., Younossi Z.M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):646–50. doi: 10.1016/j.cgh.2011.12.039.
- Targher G., Mantovani A., Pichiri I. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1729–36. doi: 10.2337/dcl3–2704.
- Ming J., Xu S., Gao B. et al. Non-alcoholic fatty liver disease predicts type 2 diabetes mellitus, but not prediabetes, in Xi'an, China: a five-year cohort study. *Liver Int*. 2015;35(11):2401–7. doi: 10.1111/liv.12851.
- Sung K-C., Kim S.H. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1093–7. doi: 10.1210/jc.2010–2190.
- Tkachenko E.I., Grinevich V.B., Gubonina I.V., Kravchuk Y.A., Apcel V.Y., Ivanyuk E.S. Disease as a result of violations of the symbiotic relationship between the host and the microbiota with pathogens. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):243–252. (in Russ.) doi: 10.17816/brmma58117.  
Ткаченко Е.И., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Кравчук Ю.А., Апчел В.Я., Иванюк Е.С. Болезни как следствие нарушений симбиотических взаимоотношений организма хозяина с микробиотой и патогенами. Вестн. Российской Военно-медицинской академии. 2021;23(2):243–252.
- Lazebnik L.B., Turkina S.V. Enterohepatocentrism as the basis of human psychosomatic pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):9–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-216–8–9–23.  
Лазебник Л.Б., Туркина С.В. Энтерогаптоцентризм как основа психосоматической патологии человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 9–23. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-216–8–9–23.
- Mladenova I.L., Tan E.F., Ng J.Y., Sharma P. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its association to cardiovascular disease: A comprehensive meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2025 Mar 21;14:20480040251325929. doi: 10.1177/20480040251325929.
- Mladenic K. et al. The “Domino effect” in MASLD: The inflammatory cascade of steatohepatitis. *European journal of immunology*. 2024;54(4):2149641.
- Solleiro-Villavicencio H. et al. Inflammation: a key mechanism connecting Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Systemic Arterial Hypertension (SAH). *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1620585.
- Zimmerman Ya.S. Liver fibrosis: pathogenesis, diagnostic methods, treatment prospects. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(1):54–58.  
Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(1):54–58.
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.  
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
- Singh A., Sohail A., Batta A. GLP-1, GIP/GLP-1, and GCGR/GLP-1 receptor agonists: Novel therapeutic agents for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2024;30(48):5205.
- Mantovani A. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Improve MASH and Liver Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Liver International*. 2025;45(9): e70256.
- Zasadzińska M. et al. The Evolving Role of GLP-1 Receptor Agonists in MASLD: Current Evidence and Future Directions. *Journal of Diabetology*. 2025;16(3):214–222.
- Gonzalez-Rellan M.J., Drucker D.J. The expanding benefits of GLP-1 medicines. *Cell Reports Medicine*. 2025;6(7).
- Celletti F., Farrar J., De Regil L. World Health Organization Guideline on the Use and Indications of Glucagon-Like Peptide-1 Therapies for the Treatment of Obesity in Adults. *JAMA*. 2025 Dec 1. doi: 10.1001/jama.2025.24288.

21. Wang S. et al. Low thyroid function is associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *JGH Open*. 2024;8(2): e13038.
22. Krause C., Grohs M., El Gammal A.T. et al. Reduced expression of thyroid hormone receptor beta in human nonalcoholic steatohepatitis. *Endocr Connect*. 2018;7(12): 1448–1456.
23. Bruinstroop E., Dalan R., Cao Y. et al Low-dose levothyroxine reduces intrahepatic lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018. 103 2698–2706. doi: 10.1210/jc.2018–00475.
24. Mantovani, A. et al. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2021;31(11), 1645–1655.
25. Sinha R.A., Singh B.K., Yen P.M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):259–269. doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
26. Tkachenko, Elena Viktorovna. [The role of prostaglandins and constitutional hormones in the pathogenesis of chronic diseases of the hepatobiliary system: dissertation ... Diss. Doctor of Medical Sciences: 03.00.04]. Moscow, 2006. 221 p. (in Russ.)  
Ткаченко, Елена Викторовна. Роль простагландинов и конституциональных гормонов в патогенезе хронических заболеваний гепатобилиарной системы: диссертация ... доктора медицинских наук: 03.00.04 / Ткаченко Елена Викторовна; [Место защиты: ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет». – Москва, 2006. – 221 с.
27. Tkachenko EV, Varvanina GG. [Hormonal component of the gastrointestinal diseases pathogenesis]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(2):27–30. Russian. PMID: 21563360.  
Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Гормональная составляющая патогенеза желудочно-кишечных заболеваний Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;(2):27–30.
28. Guo Z. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(11):1153–1162.
29. Guo W. et al. Free triiodothyronine is associated with hepatic steatosis and liver stiffness in euthyroid Chinese adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:711956.
30. Avazova T., Rogelio P. Effects of Ursodeoxycholic Acid on Inflammatory Markers IL-6 and IL-17 in Patients with Metabolic Syndrome. *Frontiers of Global Science*. 2024;2(1):12–16.
31. Kim D., Yoo E.R., Li A.A. et al. Low-Normal thyroid function is associated with advanced fibrosis among adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(11): 2379.
32. Harrison S.A. et al. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2024;59(1):51–63.
33. Brennan P.N. et al. Reviewing MAESTRO-NASH and the implications for hepatology and health systems in implementation/accessibility of Resmetirom. *npj Gut and Liver*. 2025;2(1):3.
34. FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease> Date accessed: January 15, 2025.
35. Harrison S.A. et al. Identification and validation of pre-identified morphological baseline features for prediction of fibrosis progression in MAESTRO-NASH. *J Hepatol*. 2024;80(S1): S76.
36. Chen V.L. et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology*. 2025;81(1):312–320.
37. Knezevic J. et al. Thyroid-gut-axis: how does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients*. 2020; 12(6):1769.
38. Sun K. et al. A new mechanism of thyroid hormone receptor  $\beta$  agonists ameliorating nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting intestinal lipid absorption via remodeling bile acid profiles. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2024;45(10):2134–2148.
39. Udompap P. Resmetirom: Steatosis Down, Fibrosis Out, Peace of Mind In. *Hepatology*. 2025;81(4):1105–1106.