

УДК 616.5-089-74



Исследование эффективности лекарственных препаратов лираглутида на модели индуцированного метаболического синдрома у экспериментальных животных

А.А. Андреев-Андриевский^{1,2}, М.А. Машкин¹, М. Ваннус¹, О.В. Фадеева³,
Ю.Г. Казаишвили⁴, Д.В. Куркин^{5,6}, К.Я. Заславская⁷, П.А. Белый⁵, А.В. Таганов⁸,
Е.А. Рогожина⁹, К.Н. Корянова^{8,10}, Е.С. Мищенко¹⁰, Т.Г. Бодрова⁵, В.С. Щербакова⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации –
Институт медико-биологических проблем Российской академии наук,
Россия, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

³ Общество с ограниченной ответственностью
«Научно-исследовательский институт митоинженерии МГУ»
Россия, 119234, г. Москва, тер Ленинские Горы, д. 1 стр. 75-а, эт. 1, пом. II, ком. 17

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«МИРЭА – Российский технологический университет»,
Россия, 119454, г. Москва, пр-кт Вернадского, д. 78

¹⁰ Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Получена 01.11.2024

После рецензирования 17.06.2025

Принята к печати 15.07.2025

На сегодняшний день наблюдается ежегодный рост темпов распространенности ожирения и избыточной массы тела во всем мире. Данная проблема приобретает особую актуальность, поскольку эти состояния служат ключевыми факторами риска развития целого ряда сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, включая сахарный

Для цитирования: А.А. Андреев-Андриевский, М.А. Машкин, М. Ваннус, О.В. Фадеева, Ю.Г. Казаишвили, Д.В. Куркин, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов, Е.А. Рогожина, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Т.Г. Бодрова, В.С. Щербакова. Исследование эффективности лекарственных препаратов лираглутида на модели индуцированного метаболического синдрома у экспериментальных животных. *Фармация и фармакология*. 2025;13(3):171-183. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

© А.А. Андреев-Андриевский, М.А. Машкин, М. Ваннус, О.В. Фадеева, Ю.Г. Казаишвили, Д.В. Куркин, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов, Е.А. Рогожина, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Т.Г. Бодрова, В.С. Щербакова, 2025

For citation: A.A. Andreev-Andrievsky, M.A. Mashkin, M. Wannouss, O.V. Fadeeva, Yu.G. Kazaishvili, D.V. Kurkin, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, A.V. Taganov, E.A. Rogozhina, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, T.G. Bodrova, V.S. Shcherbakova. The efficacy of liraglutide-based drugs on the model of induced metabolic syndrome in experimental animals. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(3):171-183. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

диабет 2 типа (СД2). На территории РФ в качестве агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа (ГПП-1) были представлены препараты, действующее вещество которых производилось исключительно биотехнологическим путём. Важно отметить, что так же одним из альтернативных способов получения аналогов ГПП-1 является твердофазный химический синтез. Существенным преимуществом данного метода перед биотехнологическим синтезом является исключение спонтанных замен аминокислот и отсутствие характерных для химического метода синтеза примесей.

Цель. Оценить биологическую активность российского лекарственного препарата лираглутида (Энлигрия®, раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, ООО «ПРОМОМЕД РУС»), полученного методом химического синтеза и зарубежного референтного препарата (Саксенда®, раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, НовоНордиск А/С), полученного биотехнологическим путём.

Материалы и методы. Эффективность препаратов лираглутида оценивали на модели индуцированного метаболического синдрома у мышей CBA×C57BL/6 SPF-категории ($n=36$, возраст 6 мес.) по изменению показателей массы тела, потребления корма, уровня глюкозы и липидов в крови, а также массы жировой ткани.

Результаты. По результатам проведённого исследования было показано, что препараты Энлигрия® и Саксенда® имеют сопоставимые параметры эффективности и статистически значимо ($p < 0,05$) снижают массу тела ($13,6 \pm 2,1$ и $13,3 \pm 3,3\%$, соответственно), уровень глюкозы (18 ± 3 и $16 \pm 9\%$), триглицеридов (32 ± 12 и $40 \pm 18\%$) и холестерина (16 ± 7 и $18 \pm 9\%$) в крови. Препарат Энлигрия® снижал массу структурного подкожного жира на $32 \pm 3\%$ ($p < 0,0001$), а висцерального жира на $34 \pm 4\%$ ($p < 0,0001$). Исследуемые препараты лираглутида показали выраженное гипогликемическое действие, наблюдавшееся во всех диапазонах исследуемых доз. Наблюдаемый гипогликемический эффект носил дозозависимый характер.

Заключение. Результаты работы свидетельствуют о высокой эффективности синтетического препарата Энлигрия®, выраженной в снижении массы тела и улучшении метаболических параметров.

Ключевые слова: агонист ГПП-1; лираглутид; пептид; метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; ожирение; снижение массы тела; глюкоза; липиды; эксперимент

Список сокращений: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид первого типа; ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4; ИМТ — индекс массы тела; МТ — масса тела; СД2 — сахарный диабет второго типа; ФР — физиологический раствор; EC_{50} — полуэффективная концентрация.

The efficacy of liraglutide-based drugs on the model of induced metabolic syndrome in experimental animals

A.A. Andreev-Andrievsky^{1,2}, M.A. Mashkin¹, M. Wannouss¹, O.V. Fadeeva³,
Yu.G. Kazaishvili⁴, D.V. Kurkin^{5,6}, K.Ya. Zaslavskaya⁷, P.A. Bely⁵, A.V. Taganov⁸,
E.A. Rogozhina⁹, K.N. Koryanova^{8,10}, E.S. Mishchenko¹⁰, T.G. Bodrova⁵, V.S. Shcherbakova⁴

¹ Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences,
76A Khoroshevskoe Hwy, Moscow, Russia, 123007

² Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

³ Research Institute of Mitoengineering of Moscow State University,
2, Leninskiye Gory, bldg.1, Moscow, Russia, 119234

⁴ Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁵ Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

⁶ Volgograd State Medical University
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

⁷ National Research Ogarev Mordovia State University,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

⁸ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, Russia, 125993

⁹ MIREA, Russian Technological University,
78 Vernadsky Ave., Moscow, Russia, 119454

¹⁰ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute —
branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Received 01 Nov 2024

After peer review 17 June 2024

Accepted 15 July 2024

Today, there is an annual increase in the prevalence of obesity and overweight worldwide. This problem is becoming particularly relevant, since these conditions serve as key risk factors for the development of a number of cardiovascular

and metabolic disorders, including type 2 diabetes mellitus (T2DM). On the territory of the Russian Federation, drugs were presented as agonists of glucagon-like peptide of the first type (GLP-1) receptors, the active substance of which was produced exclusively by biotechnological means. It is important to note that solid-phase chemical synthesis is also one of the alternative methods for obtaining GLP-1 analogues. A significant advantage of this method over biotechnological synthesis is the exclusion of spontaneous amino acid substitutions and the absence of impurities characteristic of this method.

The aim. Evaluation of the biological activity of the domestic medicinal product liraglutide (Enligria®, solution for subcutaneous administration, 6 mg/ml, PROMOMED RUS LLC), obtained by chemical synthesis, and a foreign reference drug (Saxenda®, solution for subcutaneous administration, 6 mg/ml, NovoNordisk A/C), obtained biotechnologically.

Materials and methods. The effectiveness of liraglutide preparations was evaluated using a model of induced metabolic syndrome in CBA×C57BL/6 SPF mice ($n=36$, age 6 months) according to changes in body weight, feed intake, blood glucose and lipid levels, and adipose tissue mass.

Results. According to the results of the study, it was shown that Enligria® and Saxenda® drugs have comparable efficacy parameters and statistically significantly ($p < 0.05$) reduce body weight ($13.6 \pm 2.1\%$ and $13.3 \pm 3.3\%$, respectively), glucose levels ($18 \pm 3\%$ and $16 \pm 9\%$), triglycerides ($32 \pm 12\%$ and $40 \pm 18\%$) and cholesterol ($16 \pm 7\%$ and $18 \pm 9\%$) in the blood. Enligria® reduced the mass of structural subcutaneous fat by $32 \pm 3\%$ ($p < 0.0001$), and visceral fat by $34 \pm 4\%$ ($p < 0.0001$). The studied liraglutide preparations showed a pronounced hypoglycemic effect, observed in all dose ranges. The observed hypoglycemic effect was dose-dependent.

Conclusion. The results of the work indicate the high effectiveness of the synthetic drug Enligria®, which is expressed in reducing body weight and improving metabolic parameters.

Keywords: GLP-1 agonist; liraglutide; peptide; metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; obesity; weight loss; glucose; lipids; experiment

Abbreviations: GLP-1 — glucagon-like peptide of the first type; DPP-4 — dipeptidyl peptidase 4; BMI — body mass index; BW — body weight; T2DM — type 2 diabetes mellitus; SS — saline solution; EC_{50} — half maximal effective concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение относится к одной из важнейших проблем здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, в настоящее время на нашей планете насчитывается более 1,6 млрд человек старше 15 лет с избыточной массой тела (индекс массы тела [ИМТ] = $25,0$ – $29,0$ кг/м²) и более 400 млн человек, страдающих ожирением (ИМТ >30 кг/м²) [1–3]. Установлено существование эпидемиологической связи между избыточной массой тела и сахарным диабетом второго типа (СД2): свыше 75% случаев заболевания ассоциируется с избыточной массой тела и ожирением. Более 50% пациентов с диагнозом СД2 имеют ИМТ >30 кг/м² [1, 3]. Важно отметить, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением также значительно чаще диагностируются гипертензия (34–64%), заболевания желчного пузыря (35–45%) и остеоартрит (5–17%) [4].

За прошедшее десятилетие возможности лечения ожирения и СД2 значительно расширились в связи с появлением нового класса лекарственных препаратов — агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Ранее на фармацевтическом рынке в качестве агонистов рецепторов ГПП-1 были представлены препараты, действующее вещество которых производилось исключительно биотехнологическим путём [5]. Однако недостатки биотехнологического производства, в том числе, необходимость обеспечения генетической стабильности штаммов-продуцентов и потенциальный риск развития неблагоприятных иммунных реакций, продемонстрировали потребность в изучении и

разработке альтернативных способов получения агонистов рецепторов ГПП-1. Одним из альтернативных способов получения аналогов ГПП-1 является химический синтез [1, 4, 6]. Современные автоматизированные системы направленного синтеза позволяют получать линейные пептиды длиной до 100 аминокислот. Существенным преимуществом данного метода является исключение спонтанных замен аминокислотной последовательности, характерных для биотехнологического синтеза, и чистота продукта (отсутствуют примеси остаточных нуклеиновых кислот и белков продуцента), что исключает риск развития иммуногенности при сохранении эффективности, а также обеспечивает высокий профиль безопасности препарата¹ [7–9].

До недавнего времени в РФ были зарегистрированы только иностранные препараты из группы агонистов рецепторов ГПП-1: Саксенда® (МНН: лираглутид), Виктоза® (МНН: лираглутид) Оземпик® (МНН: семаглутид), являющиеся продуктами компании Ново Нордиск А/С (Дания). В сентябре 2023 года российской компанией «ПРОМОМЕД РУС» был зарегистрирован первый препарат лираглутида — Энлигрия®, раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, РУ № ЛП-008822, действующее вещество которого получено синтетическим путём. На рисунке 1 представлена структура лираглутида.

¹ FDA. ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin Guidance for Industry. Guidance for Industry. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-certain-highly-purified-synthetic-peptide-drug-products-refer-listed-drugs-rdna-origin>

ЦЕЛЬЮ данной работы являлась сравнительная оценка фармакологической эффективности российского препарата лираглутида, полученного методом химического синтеза, и зарубежного референтного препарата, полученного биотехнологическим путём.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест-система

Исследование проводилось с использованием автоматизированной платформы «Феномастер» (TSE Instruments, Германия) для получения статистически значимого эффекта в биологическом эксперименте согласно рекомендациям по доклиническим исследованиям². В работе использовано 36 самцов мышей CBA×C57BL/6 возрастом 6 мес. SPF-категории производства Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН. Длительность адаптации после получения из питомника составила более 14 сут. Мышей содержали группами по 2 особи в индивидуально вентилируемых клетках GM500 (Tecniplast, Италия) с площадью пола 500 см² и высотой 16 см. В качестве подстилки использовали деревянную щепу лиственных пород (фракция 3, ИП Филонич, Россия). Смена клеток проводилась не реже, чем через каждые 3 нед. Температура в помещениях содержания животных составляла от 20 до 24°C, относительная влажность — от 30 до 70%. Световой режим прямой, 12-часовой, включение света в 09:00. Для обогащения среды обитания животным обеспечивали гнездовой материал и картонные укрытия. Поступающие к животным материалы стерилизовали автоклавированием.

В эксперименте использовали модель индуцированного диетой метаболического синдрома у мышей [6, 9, 10]. Животные в течение не менее 3 мес. получали высококалорийный корм (35% комбикорма Р-22 [Био-Про, Россия], 35% сгущенного молока, 30% топленого говяжьего жира) и 30% фруктозный сироп. К моменту начала исследования мыши имели ИМТ=45–50 г и выраженный метаболический синдром, подтверждающийся глюкозотолерантным тестом. Животные были разделены на 3 экспериментальные группы по 12 особей в каждой.

Этическая экспертиза

Дизайн исследования и условия содержания животных выбирали согласно рекомендациям ЕЭК № 33 от 14.11.2023. На протяжении всего исследования животные имели неограниченный доступ к комбикорму и очищенной воде. Биоэтическая экспертиза плана исследования была

проведена в Комиссии по биоэтике Института медико-биологических проблем РАН (Протокол № 648 от 28 сентября 2023 г. При обращении с животными соблюдали требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Дизайн эксперимента

Распределение на экспериментальные группы

Мышей распределяли на экспериментальные группы методом рандомизации с использованием программного обеспечения GraphPad Prism v. 8. В качестве элемента рандомизации использовали клетку.

Режим дозирования

Исследуемые препараты и физиологический раствор (ФР) вводили подкожно, в холку 1 р/сут, начиная с 1 дня эксперимента. Введение осуществляли при помощи инъекционных шприцев объёмом 0,5 мл с иглами G29 (всего 5 мл/кг).

Ввиду того, что подкожные инъекции, сами по себе, являются источником стресса для животных, в течение 1 нед эксперимента животных приучали к манипуляциям. Для этого ежедневно вводили 5 мл/кг ФР подкожно. Затем мышам опытной группы начинали вводить исследуемый препарат лираглутида («Энлигрия», раствор для подкожного введения, 6 мг/мл), ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), мышам группы сравнения — коммерчески доступный препарат лираглутида («Саксенда», раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, НовоНордиск А/С, Дания), а мышам контрольной группы продолжали вводить ФР. Дозы препаратов лираглутида последовательно увеличивали, начиная с первой тестовой дозы — 0,1 мг/кг. Критерием для увеличения дозы считали отсутствие изменений массы тела (МТ) мышей более, чем на 2% за 3 сут. Препараты лираглутида и ФР вводили подкожно 1 р/сут в вечернее время (перед суточным пиком потребления корма). Продолжительность введения веществ составляла 21 день.

Продолжительность исследования

Эксперимент проводили с 10.08.2023 по 05.09.2023 г.

Продолжительность введения веществ составила 21 день. Всего за 21 день мыши получили 4 инъекции по 0,1 мг/кг, 9 инъекций по 0,2 мг/кг, 4 инъекции по 0,4 мг/кг и 5 инъекций по 0,8 мг/кг. Суммарно мыши получили по 7,8 мг/кг лираглутида.

Прижизненные наблюдения

МТ мышей измеряли ежедневно, начиная с первого дня эксперимента, с точностью ±0,1 г при помощи весов ViBRA AJ-2200CE (Япония). Потребление корма и воды в клетках содержания проводили ежедневно, начиная с 1 дня эксперимента, по

² Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К, 2012. — 944 с. EDN: SDEWMP

разности масс выданного корма / воды и их остатков на следующие сутки (24 ± 2 ч). Массу корма и поилок определяли с точностью $\pm 0,1$ г при помощи весов ViBRA AJ-2200CE (Япония). Глюкозу в крови (не натошак) измеряли до начала введения веществ и при каждой смене дозы при помощи портативного глюкометра OneTouch Verio Reflect (ЛайфСкан, Швейцария) и тест полосок к нему согласно инструкции производителя. Кровь для измерения в объёме 3–5 мкл получали хвостовой пункцией.

Эвтаназия

Эвтаназию мышей проводили путём ингаляции изофлураном с последующим обескровливанием. Мышей помещали в затравочную камеру для вводной анестезии (изофлуран 5%). После потери позы и урежения дыхания, не прекращая ингаляции изофлураном при помощи маски, мышам вскрывали грудную клетку и забирали максимально возможный объём крови (≈ 1 мл) из правого желудочка при помощи инъекционного шприца на 2 мл. В конце процедуры, чтобы гарантировать смерть животного, сердце отсекали от магистральных сосудов.

Сбор и манипуляции с образцами крови

Собранную кровь помещали в микропробирки с активатором свертывания и разделительным гелем. После свертывания, но не позднее, чем через 2 ч от взятия крови, отделяли сыворотку центрифугированием при 2500 g и комнатной температуре в течение 15 мин. Сыворотку декантировали в маркированные микропробирки на 1,5 мл, замораживали и сохраняли при температуре не выше минус 18°C до проведения анализа, но не дольше 1 мес.

Некропсия

В ходе некропсии проводили визуальную оценку жировых депо и иссекали внутренние органы для определения их массы.

Визуальная оценка жировых депо: осматривали подкожные жировые депо (межлопаточное, передние подкожные, плечевые, паховые и подколенное) и висцеральные (брыжеечное, окологпочечные, перикардальное, гонадальные). Каждое депо оценивали в баллах по следующей шкале: 0 — не выражено (жировая ткань практически отсутствует); 1 — умеренно выражено; 2 — хорошо выражено (жировой ткани много). Суммарный балл для животного рассчитывали, как сумму баллов для всех жировых депо.

В ходе некропсии иссекали и взвешивали (± 1 мг, весы Vibra ALE323R, Япония) следующие органы: висцеральный жир, головной мозг, тимус, сердце, легкие, селезенка, поджелудочная железа, печень, почка, надпочечники, семенники, эпидидимисы, придаточный аппарат (комплекс

простаты и семенных пузырьков), трёхглавая мышца голени.

Биохимическое исследование крови

В сыворотке анализировали концентрацию глюкозы, триглицеридов и холестерина. Анализ проводили на автоматическом анализаторе A25 (Biosystems, Испания) с использованием наборов реактивов и контрольных материалов Hospitex Diagnostics (Италия) согласно инструкции производителя реагентов.

Статистическая обработка

Анализ кривых «доза–эффект» проводили методом нелинейной регрессии. Для анализа данных использовали программное обеспечение MS Excel (v. 16.82, Microsoft Corp., США) и Prism (v. 10.2, GraphPad, США). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистический анализ данных проводил с использованием методов дисперсионного анализа одно- (фактор «группа») и двухфакторного (факторы «группа» и «время») с последующими попарными сравнениями по Шидаку или Тьюки. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменение массы тела

Данные о МТ мышей представлены на рисунке 2. Приучение к процедуре подкожной инъекции сопровождалось некоторым снижением МТ ($-6,4 \pm 0,3\%$). После 4 сут введения МТ стабилизировалась. Далее животным опытных групп начали вводить препарат Т (исследуемый) или R (препарат сравнения), а мышам контрольной группы продолжили введение ФР. Введение препаратов лираглутида приводило к прогрессивному снижению МТ мышей опытных групп Т и R, в то время как МТ мышей контрольной группы существенно не изменялась. Отличия МТ мышей контрольной и опытной группы достигали уровня статистической значимости с 4 дня введения препаратов ($p < 0,05$). Максимальное снижение МТ составило $13,6 \pm 2,1$ и $13,3 \pm 3,3\%$ для Т и R, соответственно.

Для анализа зависимости эффекта препаратов на МТ мышей от дозы были рассчитаны полуэффективные концентрации — EC_{50} (Рис. 2В). Полуэффективная концентрация для исследуемого препарата составляла $0,179$ мг/кг (95% ДИ= $0,152$ – $0,235$), для препарата сравнения — $0,156$ мг/кг (95% ДИ= $0,123$ – $0,208$). Величины EC_{50} для двух препаратов значимо не различались ($F_{(1, 114)} = 0,92$, $p = 0,3406$). Кривые «доза–эффект» были удовлетворительно ($R^2 \approx 0,8$) описаны 4-параметрической логистической функцией. В табл. 1 представлены данные статистического анализа.

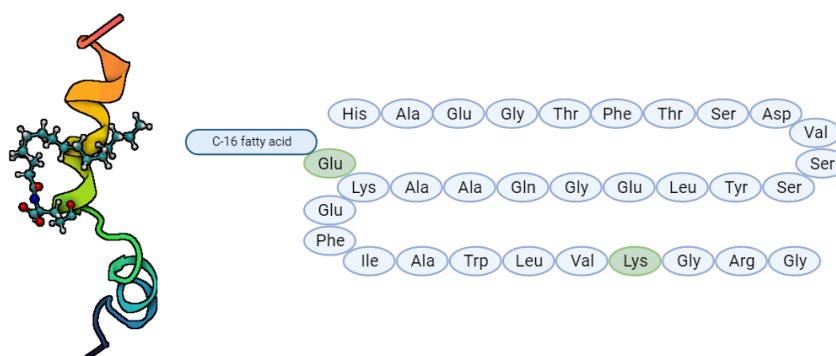


Рисунок 1 – Структура лираглутида

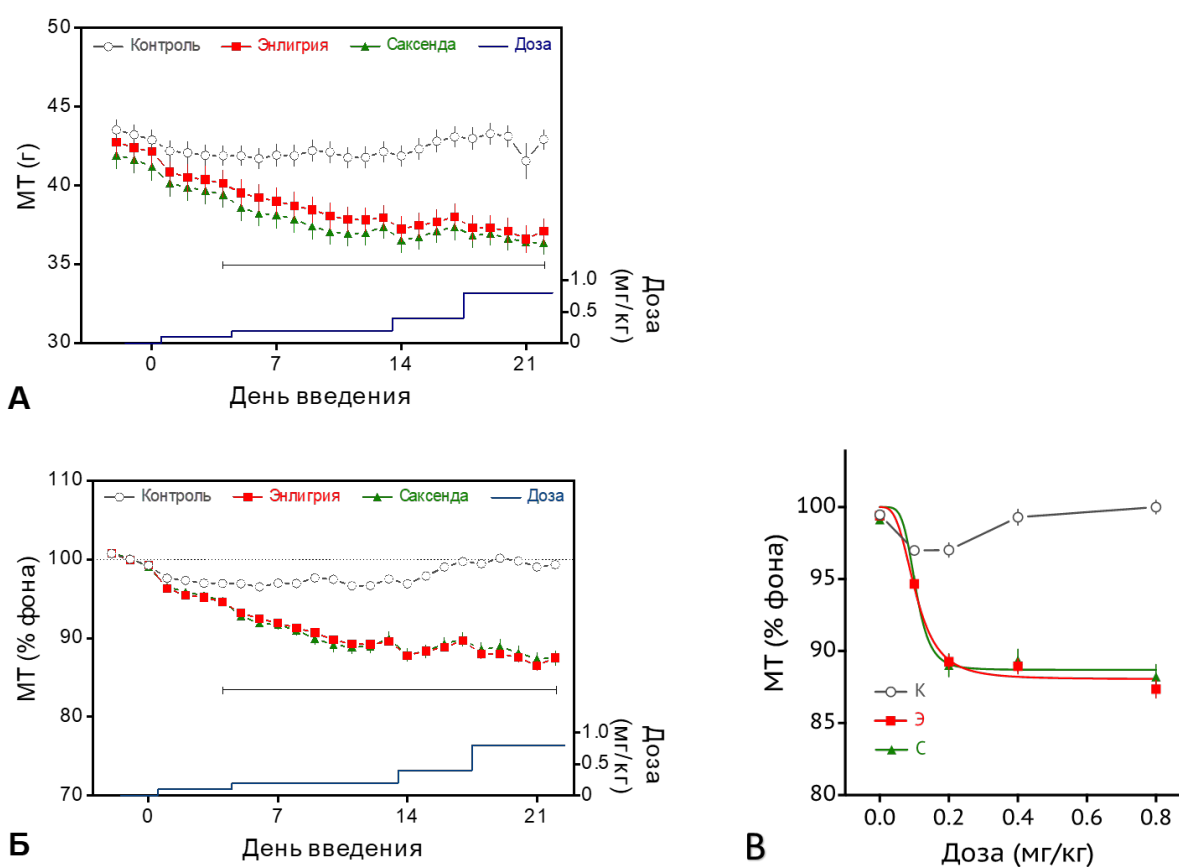


Рисунок 2 – Изменение массы тела животных

Примечание: А — изменение абсолютной массы тела; Б — изменение относительно массы тела (выражена в отношении к фоновым величинам, до начала введения веществ, во время приучения животных к подкожным инъекциям); В — зависимость массы тела от дозы вводимых препаратов. МТ — масса тела.

Таблица 1 – Данные дисперсионного анализа и последующих попарных сравнений изменения массы тела

Фактор	df1	df2	F-значение	p-значение
Срок × Группа (Interaction)	48	792	52,70	<0,0001
Срок (Time)	24	792	218,4	<0,0001
Группа (Group)	2	33	81,47	<0,0001

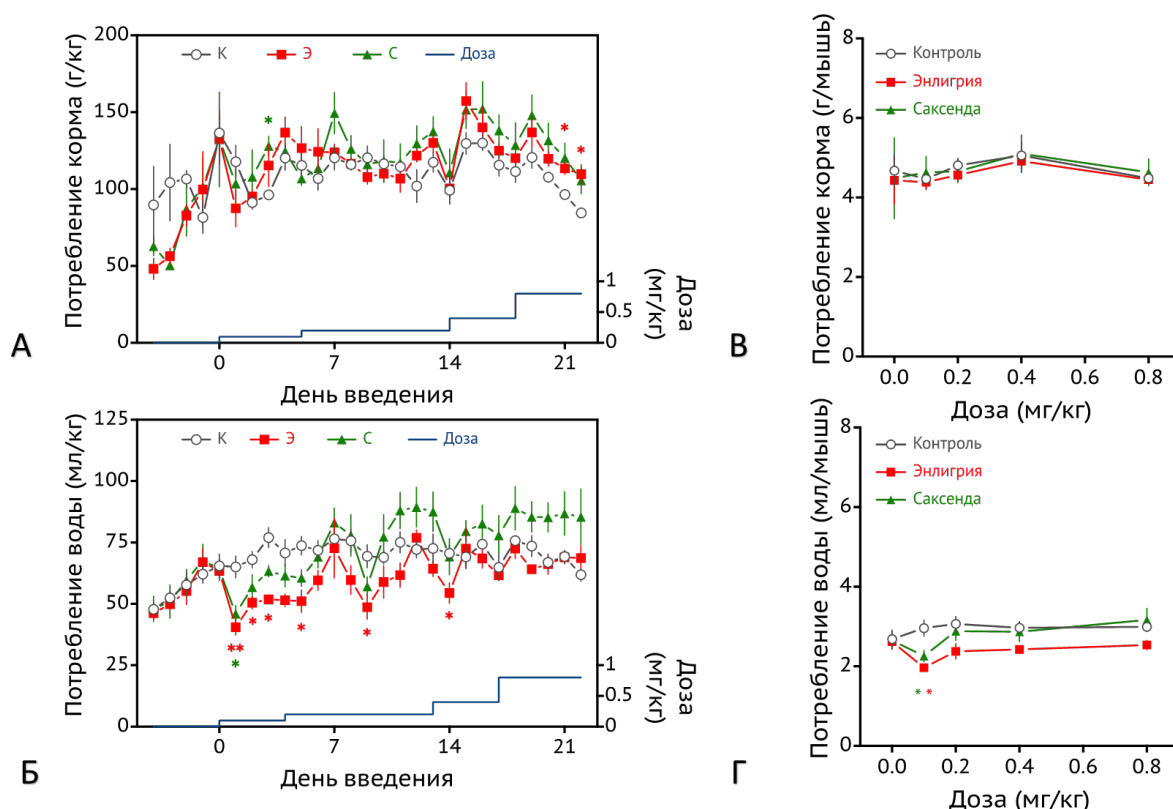


Рисунок 3 – Изменение количества потребления корма и воды животными

Примечание: Потребление корма (А) и воды (Б) в зависимости от времени исследования. Зависимость потребления корма (В) и воды (Г) от дозы вводимого препарата. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (тест Тьюки). Э — Энлигрия®; С — Саксенда®; К — контроль.

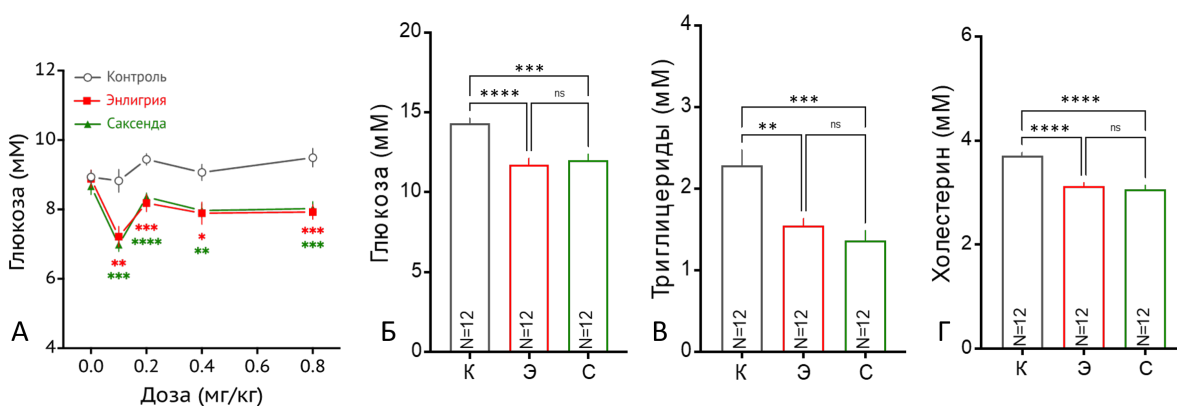


Рисунок 4 – Динамика изменения показателей крови у животных

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо (тест Тьюки).

Таблица 2 – Данные дисперсионного анализа и последующих попарных сравнений изменения потребления воды и корма

Блок данных	df1	df2	F	p-значение
Потребление корма – динамика во времени, межгрупповой анализ	2	9	0,50	0,6224
Потребление корма – зависимость от дозы, межгрупповой анализ	2	9	0,08	0,9219
Потребление воды – динамика во времени, межгрупповой анализ	2	9	2,94	0,1041
Потребление воды – зависимость от дозы, межгрупповой анализ	2	9	2,97	0,1021

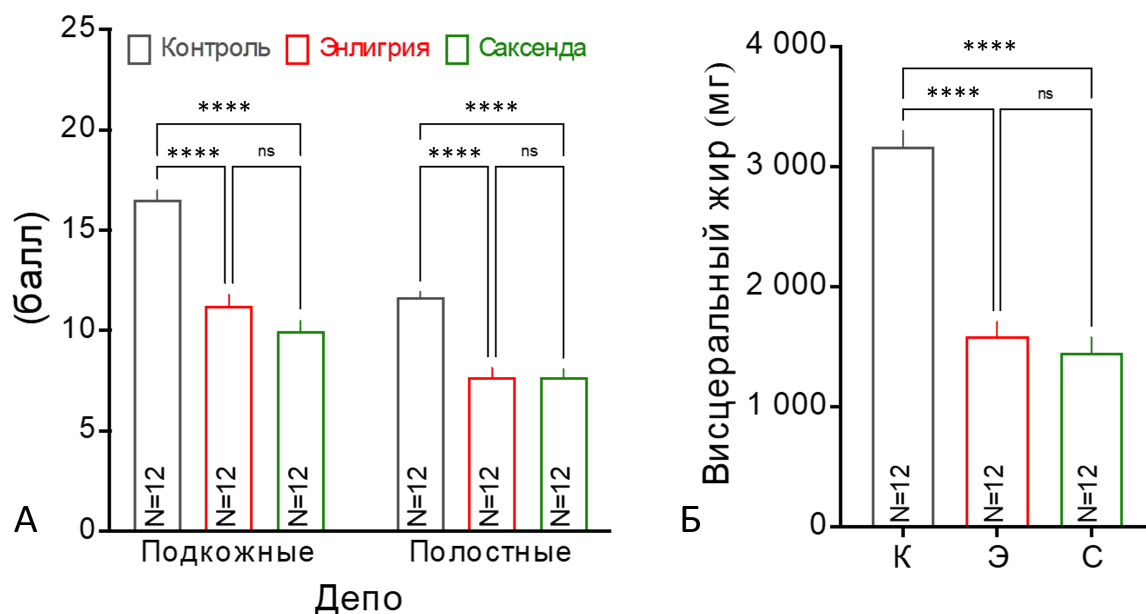


Рисунок 5 – Выраженность жировых депо по данным визуальной оценки (А) и массы висцерального жира (Б)

Примечание: **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо (тест Тьюки).

Таблица 3 – Показатели массы внутренних органов мышей (в мг), получавших препараты лираглутида 0,1–0,8 мг/кг или физиологический раствор

Орган / ткань	Контроль	«Энлигрия»	«Саксенда»	Статистические данные
Головной мозг	496±3	490±2	491±4	$F_{(2,33)}=0,94; p=0,4019$
Сердце	173±3	149±4**** (-14±2 %)	151±3*** (-13±2 %)	$F_{(2,33)}=15,43; p < 0,0001$
Лёгкие	171±4	169±4	167±3	$F_{(2,33)}=0,26; p=0,7758$
Почки	274±6	256±6	263±4	$F_{(2,33)}=2,65; p=0,0855$
Печень	1890±61	1565±52*** (-17±3%)	1469±54**** (-22±3%)	$F_{(2,33)}=15,72; p < 0,0001$
Поджелудочная железа	239±6	262±10	261±9	$F_{(2,33)}=2,13; p=0,1347$
Селезёнка	78,8±1,6	72,8±1,3* (-8±2%)	71,6±1,9** (-9±2%)	$F_{(2,33)}=5,69; p=0,0076$
Трёхглавая мышца голени	223±3	211±3* (-6±1%)	206±4** (-8±2%)	$F_{(2,33)}=6,19; p=0,0052$
Семенник	113±1	116±2	115±2	$F_{(2,33)}=0,89; p=0,4207$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо (тест Тьюки). Для значимых отличий в скобках приведён величина показатель изменения массы органа в процентах относительно контрольной группы. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Потребление корма и воды

Количество потребляемого корма и воды животными экспериментальных групп Т и R существенно не различалось (табл. 2). В ходе эксперимента, на начальном этапе введения препаратов, было отмечено снижение потребления воды у групп животных, получавших лираглутид, что установлено практически во всех токсикологических и фармакологических исследованиях (OECD 407/408/409, ICH M3[R2]). Тот факт, что в ходе эксперимента количество потребляемой воды контрольной и исследуемой группами имело схожие значения, свидетельствует об отсутствии системного эффекта.

Разница в изменения МТ между группами сравнения и контролем в ходе эксперимента также не наблюдалась (Рис. 3). В таблице 2 представлены данные статистического анализа.

Показатели крови

Концентрация глюкозы в крови (не натощак) снижалась после начала введения препаратов лираглутида, при этом выраженность снижения не зависела от исследуемого препарата и дозы (Рис. 4А). Концентрация глюкозы в крови мышей, получавших препараты Т и R была снижена по сравнению с мышами контрольной группы на $18 \pm 3\%$ ($p < 0,0001$) и $16 \pm 9\%$ ($p < 0,001$), соответственно.

Концентрации триглицеридов у мышей, получавших препараты Т и R, к концу эксперимента снизились на $32 \pm 13\%$ ($p < 0,01$) и $33 \pm 18\%$ ($p < 0,001$), соответственно (Рис. 4Б и 4В). При введении исследуемых препаратов наблюдалось снижение концентрации холестерина относительно контрольной группы ($p < 0,0001$). Так, для Т препарата лираглутида данный показатель составил $17,7 \pm 6,8\%$, для R — $16,6 \pm 8,6\%$ (Рис. 2Г). Биохимические показатели крови мышей, получавших препараты лираглутида не различались между собой.

Оценка количества жировой ткани

Выраженность снижения количества жировой ткани у получавших лираглутид мышей была неразличима как по данным визуальной оценки, так и по показателям массы висцерального жира.

Выраженность подкожных и висцеральных жировых депо при визуальной оценке существенно снижалась у получавших препараты Т и R животных (Рис. 5А). Так, у получавших исследуемый препарат мышей, подкожные жировые депо были на $32 \pm 3\%$ ($p < 0,0001$), висцеральные на $34 \pm 4\%$ ($p < 0,0001$) менее выражены, чем у контрольных особей. У получавших препарат сравнения животных эти значения снизились, соответственно, на $39 \pm 3\%$ ($p < 0,0001$) и $34 \pm 4\%$ ($p < 0,0001$), чем у мышей, которым вводили ФР.

В ходе некропии у мышей иссекали висцеральный жир (эпидидимальный, околопочечный) и определяли его массу. Масса жировой ткани у получавших препараты лираглутида мышей была резко снижена по сравнению с контрольными особями (Рис. 5 Б). У мышей, которым вводили исследуемый препарат, снижение массы жировой ткани составило $50 \pm 14\%$ ($p < 0,0001$), у получавших препарат сравнения животных — $54 \pm 14\%$ ($p < 0,0001$).

Масса внутренних органов

В ходе некропии иссекали и исследовали основные органы и ткани. Учитывая существенные различия в массе животных, а также то, что масса большинства внутренних органов аллометрически пропорциональны тощей (без жировой ткани), а не общей МТ. Для анализа массы внутренних органов были использованы данные об абсолютной массе, а не массовые коэффициенты. Масса головного мозга, лёгких, поджелудочной железы, семенников, надпочечников у мышей, получавших препараты лираглутида, не отличалась от значений группы контроля, что свидетельствует о безопасности терапии (табл. 3). Масса печени, сердца, селезёнки и трёхглавой мышцы голени у групп животных, получавших препараты Т и R, были меньше, чем у контрольных особей, что свидетельствует о положительном эффекте препарата в отношении

уменьшения количества висцерального жира, ассоциированного с развитием осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГПП-1 является одним из наиболее важных и изученных инкретиновых гормонов, отвечающих за гомеостаз глюкозы при её поступлении в организм с пищей [10–12]. Установлено, что до 70% глюкозозависимой секреции инсулина обусловлена именно инкретиновым эффектом. В норме эндогенные ГПП-1 синтезируются в L-клетках кишечника в ответ на приём пищи.

Известно, что при СД2 инкретиновый эффект снижен, чем обусловлен терапевтический потенциал сахароснижающих средств, восстанавливающих инкретиновый эффект [1]. Важно отметить, что вырабатываемый клетками кишечника ГПП-1 активирует рецепторы, расположенные на сенсорных нейронах блуждающего нерва, посредством чего регулируется активность различных областей мозга. Кроме того, рецепторы ГПП-1 экспрессируются в разных областях головного мозга, где ГПП-1 ведёт себя как нейропептид, участвующий в различных специфических эффектах, включая контроль аппетита, потребление воды и стрессовую реакцию [3].

В клинических исследованиях у пациентов с СД2 благоприятные эффекты нативного ГПП-1 были ограничены коротким периодом полувыведения, который составляет примерно 2–5 мин, за счёт их деградации ферментом дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4). Для снижения воздействия фермента были разработаны устойчивые к ДПП-4 агонисты ГПП-1, конъюгированные липидом, например, такие как лираглутид [7, 10–13]. Лираглутид представляет собой пептид на 97% гомологичный нативному гормону по составу аминокислот, и модифицированный 16-углеродным остатком жирной кислоты, путём его присоединения через глутаминовый спейсер к ϵ -аминогруппе лизина (ϵ -Lys²⁶). Данное строение обеспечивает защиту от ДПП-4, и, как следствие, пролонгацию активности [14, 15].

В настоящем исследовании *in vivo* была изучена эффективность российского препарата лираглутида (Энлигрия®), действующее вещество которого получено методом химического синтеза, и коммерчески доступного зарубежного аналога (Саксенда®), действующее вещество которого получено биотехнологическим путём.

Результаты исследования показали, что у мышей с избыточной МТ, получавших лираглутид, наблюдалось выраженное снижение МТ в сравнении с контрольной группой. Снижение уровня жировой ткани было статистически значимым, с сопоставимыми результатами как для оригинального, так и для российского препарата. Уровень глюкозы в крови также снизился, что указало

на улучшение гликемического контроля. Кроме того, уровни триглицеридов и общего холестерина в крови продемонстрировали заметное снижение. Данные исследования подтверждают эффективность лираглутида как в оригинальном, так и в российском варианте в контексте лечения избыточной МТ и метаболических нарушений. Поскольку выраженность эффекта была схожа для обеих форм препаратов, что может говорить о высоком качестве российского аналога, что является важным аспектом для клинического применения в практике. Сравнение полуэффективных доз указывает на идентичные механизмы действия и равноценную биодоступность обоих препаратов.

В отличие от хорошо описанного в работе С. Verdicch и соавт. для лираглутида подавления аппетита у людей, в нашей работе *in vivo* угнетения потребления корма не наблюдалось, в основе чего, вероятно, лежат видовые различия между мышами и человеческим организмом [16]. Ранее было показано, что одним из ведущих механизмов, опосредующих снижение МТ у мышей при активации рецепторов ГПП-1, является стимуляция симпатической нервной системы [17, 18] и опосредованное β 3-адренорецепторами снижение депонирования жира адипоцитами белой жировой ткани [2, 19], а также индукция экспрессии термогенина, «побурение» жировой ткани [14, 20]. Эти наблюдения хорошо согласуются с полученными нами данными о существенном снижении массы жировых депо у получавших препараты лираглутида животных. Важно, что центральные эффекты агонистов ГПП-1 на метаболизм адипоцитов проявлялись при нормальной диете [19, 21].

Для исследуемых препаратов было обнаружено выраженное гипогликемическое действие, наблюдавшееся уже в наименьшей из исследованных нами доз — 0,1 мг/кг. Повышение дозы лираглутида не сопровождалось повышением гипогликемического эффекта. Можно предположить, что уже 0,1 мг/кг пептида являлось насыщающей концентрацией для периферических (в поджелудочной железе) рецепторов ГПП-1, в то время как меньшая биодоступность лираглутида для центральных рецепторов ввиду низкого проникновения через гематоэнцефалический барьер [22, 23] приводила к постепенному увеличению центрального действия лираглутидов с увеличением дозы и прогрессивному снижению МТ.

При исследовании внутренних органов мышей на 21 сут введения препаратов лираглутида было обнаружено существенное снижение массы печени. Печень мышей с ожирением содержит не менее $\approx 10\%$ жира (до 30%) [24, 25]. Учитывая данные об усилении β -окисления жирных кислот в ряде тканей при активации периферических рецепторов ГПП-1,

можно предполагать, что снижение массы печени было обусловлено снижением содержания жира [12, 26]. Полученные данные также подтверждают высокий потенциал агонистов рецепторов ГПП-1 в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Мышцы содержат существенно меньше жировой ткани, что хорошо согласуется с менее выраженным снижением массы исследованной нами трёхглавой мышцы голени у получавших лираглутиды животных. В этой связи необходимо отметить, что агонисты рецепторов ГПП-1 препятствуют потере мышечной массы, подавляя экспрессию убиквитин лигаз и стимулируя дифференцировку мышечных клеток [27].

Для всех исследованных органов и тканей различия в эффектах препаратов лираглутида, полученных биотехнологическим и синтетическим путями, отсутствовали.

В результате проведённых нами ранее исследований собрано достаточное количество данных, подтверждающих аналогичность физико-химических и биологических свойств данных препаратов [2]. Верификация аминокислотной последовательности пептидов в обоих препаратах и определение интактной массы были проведены методом хромато-масс-спектрометрии (LC-MS). Методами обращено-фазовой и эксклюзионной ВЭЖХ подтверждена аналогичность профилей активного вещества, высокомолекулярных соединений и родственных примесей, содержащихся в препаратах. При этом содержание примесей в лираглутиде, полученном методом химического синтеза, было в 3,5 раза ниже, чем в оригинальном препарате, что подтверждает преимущества выбранной технологии производства субстанции [2]. Сопоставимость биологической активности препаратов была подтверждена в исследованиях *in vitro* на культуре клеток CHO-K1/GLP-1R (GenScript, США) [2]. В проведённом исследовании биоэквивалентности развития нежелательных явлений не наблюдалось, а переносимость исследуемых препаратов была оценена как «хорошая». При этом важно отметить, что для российского препарата не было отмечено случаев иммуногенности, что подтверждает снижение риска отсутствия эффективности терапии и высокий профиль безопасности препарата [2].

Таким образом, в результате проведённых исследований можно заключить, что лекарственный препарат Энлигрия® (МНН: лираглутид), раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, ООО «ПРОМОМЕД РУС», и Саксенда® (МНН: лираглутид), раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, НовоНордиск А/С, являются биоэквивалентными.

Ограничения исследования

Несмотря на то, что использование экспериментальной модели на мышах CBA $\times$ C57BL/6

для изучения метаболического синдрома может предоставить ценные данные, так же важно осознавать ограничения, которые могут влиять на валидность и обобщаемость результатов. Например, C57BL/6 мыши известны высоким риском развития ожирения и инсулинорезистентности при диете с высоким содержанием жиров, что может не отражать реакции других штаммов животных [28]. Данный факт может привести к тому, что результаты не будут применимы к более широкой популяции млекопитающих, включая людей. Также важно учитывать возможные комбинации диеты и среды обитания, которые могут влиять на поведение и физиологию животных. Например, наличие стрессоров, таких как социальное взаимодействие или условия содержания, могут существенно влиять на результаты, особенно в исследованиях, связанных с метаболическими нарушениями и ожирением [29]. Наконец, следует отметить, что различия в методах измерения массы жировой ткани, потребления пищи и других биохимических параметров могут влиять на сопоставимость данных. Например, различия в используемых биомаркерах для оценки уровня глюкозы и липидов могут

приводить к различиям в интерпретации полученных данных [30].

Дальнейшие исследования с применением разнообразных моделей и увеличением размера выборки могут помочь в более точном понимании механизмов и эффекта терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное исследование эффективности препаратов лираглутида, полученных биотехнологическим путём и методом направленного пептидного синтеза показало эквивалентность их биологической активности и безопасности. В данном исследовании подтверждена эффективность лираглутида как в оригинальном, так и в российском варианте в контексте лечения избыточной МТ и метаболических нарушений. Поскольку выраженность эффекта была схожа для обеих форм препаратов, это может говорить о высоком качестве российского аналога, что является важным аспектом для клинического применения препарата. Сравнение полуживотных доз указывает на идентичные механизмы действия и равноценную биодоступность для обоих препаратов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Доклиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Андреев-Андреевский — разработка концепции доклинического исследования, анализ и описание результатов, редактирование текста рукописи; К.Я. Заславская — анализ и подбор литературных источников, написание текста статьи; О.В. Фадеева — обсуждение дизайна и результатов исследования; П.А. Белый — реализация дизайна, обработка данных исследования; В.С. Щербакова, Е.А. Рогожина — обсуждение дизайна и результатов исследования; Т.Г. Бодрова — разработка дизайна и концепции исследования; Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко — написание и редактирование текста статьи; Ю.Г. Казайшвили — разработка дизайна и концепции доклинического исследования; А.В. Таганов — поиск и анализ литературных источников; М. Ваннус — анализ и описание результатов; М.А. Машкин — подбор литературных источников, написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Никонова Т.В., Суркова Е.В., Кононенко И.В., Егорова Д.Н., Ибрагимова Л.И., Шестакова Е.А., Клефтортова И.И., Скляник И.А., Ярек-Мартынова И.Я., Северина А.С., Мартынов С.А., Викулова О.К., Калашников В.Ю., Бондаренко И.З., Гомова И.С., Старостина Е.Г., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бондарь И.А., Валеева Ф.В., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. № 25. — С. 4–102. DOI: 10.14341/DM12507
2. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Носков С.М. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида // Фармация и фармакология. — 2023. — Т. 11, № 3. — С. 255–276. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276
3. Булгакова С.В., Романчук Н.П., Тренева Е.В.

- Глюкагоноподобный пептид 1, головной мозг, нейродегенеративные заболевания: современный взгляд // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 153–172. DOI: 10.33619/2414-2948/53/19
4. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 26. – С. 1534–1537. EDN VKGPGB.
 5. Куркин Д.В., Макарова Е.В., Зверева В.И., Макарова А.Р., Бакулин Д.А., Маринчева О.В., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Крысанов И.С., Корянова К.Н., Галкина Д.А., Осадченко Н.А., Драй Р.В., Макаренко И.Е., Шуваева А.С. Динамика оборота сахароснижающих лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка с 2020 по 2024 гг. // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 84–97. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-84-97
 6. Zhou J.Y., Poudel A., Welchko R., Mekala N. Chandramani-Shivalingappa P., Rosca M.G., Li L. Liraglutide improves insulin sensitivity in high fat diet induced diabetic mice through multiple pathways // Eur J Pharmacol. – 2019. – Vol. 861. – P. 172594. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172594
 7. Шестакова М.В., Юдович Е.А. Дулаглутид – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 для введения один раз в неделю в моно- и комбинированной терапии СД 2 типа: обзор программы клинических исследований AWARD // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 220–230. DOI: 10.14341/DM20151S1-112
 8. Wang L., Wang N., Zhang W., Cheng X., Yan Z., Shao G., Wang X., Wang R., Fu C. Therapeutic peptides: current applications and future directions // Signal Transduct Target Ther. – 2022. – Vol. 7, No. 1. – P. 48. DOI: 10.1038/s41392-022-00904-4
 9. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, No. 6. – P. 2131–2157. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
 10. Adams J.M., Pei H., Sandoval D.A., Seeley R.J., Chang R.B., Liberles S.D., Olson D.P. Liraglutide Modulates Appetite and Body Weight Through Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Expressing Glutamatergic Neurons // Diabetes. – 2018. – Vol. 67, No.8. – P. 1538–1548. DOI: 10.2337/db17-1385
 11. Bacharach S.Z., Tordoff M.G., Alhadeff A.L. Glucose Sensing in the Hepatic Portal Vein and Its Role in Food Intake and Reward // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2023. – Vol. 16, No. 2. – P. 189–199. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.012
 12. Ahrén B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment // Curr Diab Rep. – 2003. – Vol. 3, No. 5. – P. 365–372. DOI: 10.1007/s11892-003-0079-9
 13. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 39–52. DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52
 14. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1 // Cell Metab. – 2018. – Vol. 27, No. 4. – P. 740–756. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
 15. Drucker D.J., Dritselis A., Kirkpatrick P. Liraglutide // Nat Rev Drug Discov. – 2010. – Vol. 9, No. 4. – P. 267–268. DOI: 10.1038/nrd3148
 16. Verdich C., Flint A., Gutzwiller J.P., Näslund E., Beglinger C., Hellström P.M., Long S.J., Morgan L.M., Holst J.J., Astrup A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86, No. 9. – P. 4382–4389. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7877
 17. Falk S., Petersen J., Svendsen C., Romero-Leguizamón C.R., Jørgensen S.H., Krauth N., Ludwig M.Q., Lundø K., Roostalu U., Skovbjerg G., Nielsen D.A.G., Ejdrup A.L., Pers T.H., Dmytriyeva O., Hecksher-Sørensen J., Gether U., Kohlmeier K.A., Clemmensen C. GLP-1 and nicotine combination therapy engages hypothalamic and mesolimbic pathways to reverse obesity // Cell Rep. – 2023. – Vol. 42, No. 5. – P. 112466. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112466
 18. Greenwood M.P., Greenwood M., Báñez-López S., Hawkins J.W., Short K., Tatovic D., Murphy D. Osmoadaptive GLP-1R signalling in hypothalamic neurones inhibits antidiuretic hormone synthesis and release // Mol Metab. – 2023. – Vol. 70. – P. 101692. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101692
 19. Nogueiras R., Pérez-Tilve D., Veyrat-Durebex C., Morgan D.A., Varela L., Haynes W.G., Patterson J.T., Disse E., Pfluger P.T., López M., Woods S.C., DiMarchi R., Diéguez C., Rahmouni K., Rohner-Jeanrenaud F., Tschöp M.H. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity // J Neurosci. – 2009. – Vol. 29, No. 18. – P. 5916–5925. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5977-08.2009
 20. Gaspar R.S., Delafiori J., Zuccoli G., Carregari V.C., Prado T.P., Morari J., Sidarta-Oliveira D., Solon C.S., Catharino R.R., Araujo E.P., Martins-de-Souza D., Velloso L.A. Exogenous succinate impacts mouse brown adipose tissue mitochondrial proteome and potentiates body mass reduction induced by liraglutide // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2023. – Vol. 324, No. 3. – P. E226–E240. DOI: 10.1152/ajpendo.00231.2022
 21. Le T.D.V., Fathi P., Watters A.B., Ellis B.J., Besing G.K., Bozadjieva-Kramer N., Perez M.B., Sullivan A.I., Rose J.P., Baggio L.L., Koehler J., Brown J.L., Bales M.B., Nwaba K.G., Campbell J.E., Drucker D.J., Potthoff M.J., Seeley R.J., Ayala J.E. Fibroblast growth factor-21 is required for weight loss induced by the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide in male mice fed high carbohydrate diets // Mol Metab. – 2023. – Vol. 72. – P. 101718. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101718
 22. Imbernon M., Saponaro C., Helms H.C.C., Duquenne M., Fernando D., Deligia E., Denis R.G.P., Chao D.H.M., Rasika S., Staels B., Pattou F., Pfrieger F.W., Brodin B., Luquet S., Bonner C., Prevot V. Tanycytes control hypothalamic liraglutide uptake and its anti-obesity actions // Cell Metab. – 2022. – Vol. 34, No. 7. – P. 1054–1063.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.06.002
 23. Lee T.S., Park E.J., Choi M., Oh H.S., An Y., Kim T., Kim T.H., Shin B.S., Shin S. Novel LC-MS/MS analysis of the GLP-1 analog semaglutide with its application to pharmacokinetics and brain distribution studies in rats // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. – 2023. – Vol. 1221. – P. 123688. DOI: 10.1016/j.jchromb.2023.123688
 24. Garbow J.R., Lin X., Sakata N., Chen Z., Koh D., Schonfeld G. In vivo MRS measurement of liver lipid levels in mice // J Lipid Res. – 2004. – Vol. 45, No. 7. – P. 1364–1371. DOI: 10.1194/jlr.D400001-JLR200
 25. Leporq B., Lambert S.A., Ronot M., Boucenna I., Colinart P., Cauchy F., Vilgrain V., Paradis V., Van Beers B.E. Hepatic fat fraction and visceral adipose tissue fatty acid

- composition in mice: Quantification with 7.0T MRI // *Magn Reson Med.* – 2016. – Vol. 76, No. 2. – P. 510–518. DOI: 10.1002/mrm.25895
26. McKay N.J., Kanoski S.E., Hayes M.R., Daniels D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists suppress water intake independent of effects on food intake // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2011. – Vol. 301, No. 6. – P. R1755–1764. DOI: 10.1152/ajpregu.00472.2011
 27. Fan D., Wang Y., Liu B., Yin F. Hypoglycemic drug liraglutide alleviates low muscle mass by inhibiting the expression of MuRF1 and MAFbx in diabetic muscle atrophy // *J Chin Med Assoc.* – 2023. – Vol. 86, No. 2. – P. 166–175. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000807
 28. Dissard R., Klein J., Caubet C., Breuil B., Siwy J., Hoffman J., Sicard L., Ducassé L., Rascalou S., Payre B., Buléon M., Mullen W., Mischak H., Tack I., Bascands J.L., Buffin-Meyer B., Schanstra J.P. Long term metabolic syndrome induced by a high fat high fructose diet leads to minimal renal injury in C57BL/6 mice // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No. 10. – P. e76703. DOI: 10.1371/journal.pone.0076703
 29. Khalikova D., An'kov S., Zhukova N., Tolstikova T., Popov S., Saiko A. Effect of the Composition of Leuzea and Cranberry Meal Extracts on Metabolic Processes in Norm and Pathology // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 16, No. 5. – P. 768. DOI: 10.3390/ph16050768
 30. Tukhovskaya E.A., Shaykhutdinova E.R., Pakhomova I.A., Slashcheva G.A., Goryacheva N.A., Sadovnikova E.S., Rasskazova E.A., Kazakov V.A., Dyachenko I.A., Frolova A.A., Brovkin A.N., Kaluzhsky V.E., Beburow M.Y., Murashev A.N. AICAR Improves Outcomes of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Induced by High-Fat Diet in C57BL/6 Male Mice // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 24. – P. 15719. DOI: 10.3390/ijms232415719

АВТОРЫ

Андреев-Андреевский Александр Александрович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН; старший научный сотрудник лаборатории общей физиологии и регуляторных пептидов, МГУ имени М.В. Ломоносова. ORCID ID: 0000-0002-1173-8153. E-mail: aaa@imbpru

Машкин Михаил Александрович — научный сотрудник лаборатории фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН. ORCID ID: 0000-0002-0612-5467. E-mail: mashkin.mikhail.alexandrovich@yandex.ru

Ваннус Мохаммад — младший научный сотрудник лаборатории фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН. ORCID ID: 0009-0003-5932-0498. E-mail: dr.vannous@gmail.com

Фадеева Ольга Владимировна — лаборант-исследователь отдела исследований на животных ИЦ ВЭК ООО «НИИ Митотехнологии МГУ». ORCID ID: 0000-0001-6833-8313. E-mail: ofadeeva@mitotech.ru

Казаишвили Юрий Георгиевич — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza87@icloud.com

Куркин Денис Владимирович — доктор фармацевтических наук, доцент, директор научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Заславская Кира Яковлевна — ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Таганов Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Рогожина Екатерина Алексеевна — соискатель кафедры биотехнологии и промышленной фармации, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет». ORCID ID: 0000-0002-3325-2605. E-mail: e.kate.rogozhina@gmail.com

Корянова Ксения Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФПО ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; доцент кафедры фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Мищенко Екатерина Сергеевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической и аналитической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7778-8391. E-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru

Бодрова Татьяна Геннадьевна — соискатель научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-0881-4880. E-mail: btatg@mail.ru

Щербакова Виктория Сергеевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: victoria_kaptar@mail.ru