

УДК 616.5-089-74



Сравнительное исследование эффективности и безопасности лекарственных препаратов тирзепатида при метаболическом синдроме

А.А. Андреев-Андриевский^{1,2}, В.С. Щербакова³, С.В. Другова¹, М.А. Машкин¹,
А.А. Нарижняк⁴, К.Н. Корянова^{4,5}, Е.С. Мищенко⁴, Л.И. Щербакова⁴, И.Н. Дьякова⁴,
П.А. Подлесная⁶, Ю.Г. Казаишвили³, П.А. Белый⁷, К.Я. Заславская⁸

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – 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 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁴ 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

⁵ 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

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Получена 18.10.2025

После рецензирования 20.12.2025

Принята к печати 30.01.2026

В последнее десятилетие в развитых странах отмечается устойчивое увеличение распространённости метаболических нарушений. Среди них наиболее значимыми являются ожирение и сахарный диабет 2 типа. Тирзепатид — это инновационный лекарственный препарат (ЛП), представляющий собой первый в своем классе двойной агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Тирзепатид объединяет и действие двух ключевых инкретиновых гормонов, что обеспечивает более комплексное и эффективное регулирование гликемии и метаболизма по сравнению с традиционными моноагонистами ГПП-1. Долгое время тирзепатид был недоступен в России, однако в 2025 году появился первый препарат тирзепатида отечественного производства — Тирзетта® (ООО «ПРОМОМЕД РУС»).

Для цитирования: А.А. Андреев-Андриевский, В.С. Щербакова, С.В. Другова, М.А. Машкин, А.А. Нарижняк, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, П.А. Подлесная, Ю.Г. Казаишвили, П.А. Белый, К.Я. Заславская. Сравнительное исследование эффективности и безопасности лекарственных препаратов тирзепатида при метаболическом синдроме. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):109-132. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-109-132

© А.А. Андреев-Андриевский, В.С. Щербакова, С.В. Другова, М.А. Машкин, А.А. Нарижняк, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, П.А. Подлесная, Ю.Г. Казаишвили, П.А. Белый, К.Я. Заславская, 2026

For citation: A.A. Andreev-Andrievsky, V.S. Shcherbakova, S.V. Drugova, M.A. Mashkin, A.A. Narizhnyak, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, L.I. Shcherbakova, I.N. Dyakova, P.A. Podlesnaya, Yu.G. Kazaishevili, P.A. Belyy, K.Ya. Zaslavskaya. Comparative study of the efficacy and safety of tirzepatide drugs in metabolic syndrome. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):109-132. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-109-132

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности воспроизведённого препарат Тирзетта® (МНН: Тирзепатид, производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС») и референтного препарата Мунджаро® (МНН: Тирзепатид, производитель «Эли Лилли») на модели мышей с индуцированным метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследовании использовали самцов мышей линии C57BL/6. Для проведения исследования у животных был индуцирован метаболический синдром (МС) при помощи диеты с высоким содержанием жира и углеводов. Далее исследовали эффективность ЛП тирзепатида, используя три серии препарата Тирзетта® и одну серию Мунджаро®. Исследовали три серии препарата Тирзетта® и одну серию Мунджаро®. Препараты вводили в дозировке 150 мкг/кг подкожно один раз в три дня в течение 15 дней. В ходе эксперимента проводили тесты на переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину. Тип метаболизма определяли по данным непрямой калориметрии. Мышей подвергали эвтаназии на 25 день по соображениям гуманности при достижении любого из перечисленных ниже критериев: снижение массы тела более, чем на 15% за неделю; серьёзные травмы (переломы, ампутации и т.п.); появление незаживающих ран; судороги; бессознательное состояние. Проводили общий анализ крови и определяли следующие показатели: глюкоза, триглицериды, холестерин, АСТ, АЛТ. Некропсию проводили после эвтаназии. В ходе некропсии осматривали органы грудной и брюшной полости животных, иссекали и взвешивали их.

Результаты. У животных группы МС масса тела увеличилась до 39,5±0,6 г по сравнению с контрольной группой (31,9±0,6 г), что составляет прирост в 24%. В группе МС до лечения была зарегистрирована значительная гипергликемия с концентрацией глюкозы 14,9±2,7 ммоль/л против 6,1±0,4 ммоль/л в контроле, а также выраженное снижение переносимости глюкозы в нагрузочном тесте. Исследуемые препараты тирзепатида продемонстрировали выраженное гипопофагическое действие со снижением массы тела на 26–28%, нормализацию гликемии с уменьшением концентрации глюкозы на 48–53 %, улучшение толерантности к глюкозе и инсулиновой чувствительности. По данным непрямой калориметрии на фоне приёма ЛП тирзепатида отмечено снижение дыхательного коэффициента, свидетельствующих об активации липолиза. Выявлено значительное снижение содержания триглицеридов в сыворотке крови и печени. Установлена биоэквивалентность исследуемых препаратов Тирзетта® и Мунджаро® в экспериментальной модели МС у мышей по комплексу показателей терапевтической эффективности и безопасности.

Заключение. Исследования на экспериментальной модели мышей с индуцированным МС показали эквивалентную эффективность ЛП Тирзетта® (МНН: Тирзепатид, производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) и Мунджаро® (МНН: Тирзепатид, производитель «Эли Лилли», США).

Ключевые слова: тирзепатид; биоэквивалентность; метаболический синдром; мыши; непрямая калориметрия; глюкозотолерантный тест; гипопофагическое действие; липолиз; гликемия; инсулиновая чувствительность; доклиническое исследование

Список сокращений: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид; ГТТ — глюкозотолерантный тест; СД2 — сахарный диабет 2 типа; МС — метаболический синдром; ИМТ — индекс массы тела; ЕМА — Европейское агентство по лекарственным средствам; ЛП — лекарственный препарат; МНН — международное непатентованное наименование; ЕАЭС — Евразийский экономический союз; ИЧ — чувствительность к инсулину; МС — метаболический синдром; МТ — масса тела; СОП — стандартная операционная процедура; ТГ — триглицериды; ФР — физиологический раствор; VCO₂ — скорость продукции углекислого газа; VO₂ — скорость потребления кислорода; ПС — препарат сравнения; СПФ — свободные от патогенной флоры.

Comparative study of the efficacy and safety of tirzepatide drugs in metabolic syndrome

A.A. Andreev-Andrievsky^{1,2}, V.S. Shcherbakova³, S.V. Drugova¹, M.A. Mashkin¹,
A.A. Narizhnyak⁴, K.N. Koryanova^{4,5}, E.S. Mishchenko⁴, L.I. Shcherbakova⁴, I.N. Dyakova⁴,
P.A. Podlesnaya⁶, Yu.G. Kazaisvili³, P.A. Belyy⁷, K.Ya. Zaslavskaya⁸

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

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

³Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁴Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., bldg 1, Moscow, Russia, 125993

⁶N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
23 Kashirskoe Hwy., Moscow, Russia, 115522

⁷Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

⁸National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Received 18 Oct 2025

After peer review 20 Dec 2025

Accepted 30 Jan 2026

In the last decade, developed countries have seen a steady increase in the prevalence of metabolic disorders. The most significant among them are obesity and type 2 diabetes mellitus. Tirzepatide is an innovative drug, representing the first-in-class dual agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors. Tirzepatide combines the action of two key incretin hormones, providing more comprehensive and effective regulation of glycemia and metabolism compared to traditional GLP-1 monoagonists. Tirzepatide was unavailable in Russia for a long time. However, in 2025, the first domestically produced tirzepatide drug, Tirezetta® (LLC "PROMMOMED RUS"), appeared.

The aim. To conduct a comparative evaluation of the efficacy and safety of the reproduced drug Tirezetta® (INN: Tirzepatide, manufacturer LLC "PROMMOMED RUS") and the reference drug Mounjaro® (INN: Tirzepatide, manufacturer "Eli Lilly") in a mouse model with induced metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. The study was conducted on male mice of the C57BL/6 line. To metabolic syndrome (MS) was induced in animals with a diet high in fat and carbohydrates. Three batches of Tirezetta® and one series of Mounjaro® were investigated. The drugs were administered at a dosage of 150 µg/kg subcutaneously once every three days for 15 days. During the experiment, glucose tolerance and insulin sensitivity tests were performed. The type of metabolism was determined by indirect calorimetry data. Mice were euthanized on 25th day for humane reasons upon reaching any of the following criteria: body weight loss of more than 15% in a week; serious injuries (fractures, amputations, etc.), appearance of non-healing wounds; seizures; unconscious state. A complete blood count was performed, and the following parameters were determined: glucose, triglycerides, cholesterol, AST, ALT. Necropsy was performed after euthanasia. During necropsy, the thoracic and abdominal organs of the animals were examined, and organs were dissected and weighed.

Results. In the MS group animals, body weight increased to 39.5 ± 0.6 g compared to the control group (31.9 ± 0.6 g), representing a 24% increase. Significant hyperglycemia was recorded with a glucose concentration of 14.9 ± 2.7 mmol/L versus 6.1 ± 0.4 mmol/L in the control, as well as a pronounced decrease in glucose tolerance in the loading test. The investigated tirzepatide drugs demonstrated a pronounced hypophagic effect with a 26–28% reduction in body weight, normalization of glycemia with a 48–53% decrease in glucose concentration, and improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity. Indirect calorimetry data indicated a decrease in the respiratory exchange ratio, suggesting lipolysis activation. A significant reduction in triglyceride content in blood serum and liver was revealed. The bioequivalence of the investigated drugs Tirezetta® and Mounjaro® was established in the experimental MS model in mice based on a set of therapeutic efficacy and safety indicators.

Conclusion. Studies on an experimental model of induced MS in mice showed equivalent efficacy of Tirezetta® (INN: Tirzepatide, manufacturer LLC "PROMMOMED RUS", Russia) and Mounjaro® (INN: Tirzepatide, manufacturer "Eli Lilly", USA).

Keywords: tirzepatide; bioequivalence; metabolic syndrome; mice; indirect calorimetry; glucose tolerance test; hypophagic effect; lipolysis; glycemia; insulin sensitivity; preclinical study

Abbreviations: GLP-1 — glucagon-like peptide-1; GIP — glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GTT — glucose tolerance test; T2DM — type 2 diabetes mellitus; MS — metabolic syndrome; BMI — body mass index; EMA — European Medicines Agency; INN — international nonproprietary name; EAEU — Eurasian Economic Union; IS — insulin sensitivity; MS — metabolic syndrome; BW — body weight; SOP — standard operating procedure; TG — triglycerides; FS — physiological saline; VCO₂ — carbon dioxide production rate; VO₂ — oxygen consumption rate; CS — comparator product; SPF — specific pathogen free.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹, в 2022 году в мире насчитывалось более 2,5 млрд лиц старше 18 лет с избыточной массой тела (ИМТ=25–29 кг/м²) и более 890 млн человек, страдающих ожирением (ИМТ >30 кг/м²). По состоянию на 2021 год распространённость ожирения в США составляет 56%, в Великобритании — 52%, в Израиле — около 50% женщин и 60% мужчин имеют ИМТ или ожирение. Россия по этому показателю существенно не отличается от вышеперечисленных стран: более 60% взрослого населения России имеет избыточный вес, около 26% — ожирение².

Важно отметить, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением значительно чаще диагностируются сахарный диабет (5–20%), гипертензия (34–64%), заболевания желчного пузыря (35–45%) и остеоартрит (5–17%). Установлено, что эпидемиологические связи между

ИМТ и сахарным диабетом второго типа 2 (СД2) очень прочные: свыше 75% случаев заболевания ассоциируется с ИМТ и ожирением. Более чем 2/3 пациентов с СД 2 имеют ИМТ >27 кг/м², а более 50% — ИМТ>30 кг/м² [1, 2].

Тирзепатид — это полипептид, обладающий сродством к двум рецепторам инкретиновой оси — глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду (ГИП) и рецептору глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Нативные ГИП и ГПП-1 являются ключевыми инкретиновыми гормонами, которые секретируют клетки кишечника в ответ на приём пищи. Они усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина из β-клеток поджелудочной железы, подавляют постпрандиальный подъём глюкозы и глюкагона из α-клеток. Вместе с тем ГИП и ГПП-1 регулируют моторику желудка и кишечника, аппетит и, главным образом, липолиз. Однако ГИП и ГПП-1 имеют короткий период полураспада, в связи с чем разработка экзогенных агонистов инкретиновых рецепторов представляют большую перспективу для лечения ожирения, избыточной массы тела и ассоциированных с ними заболеваний [3–5].

Тирзепатид представляет собой линейный пептид из 39 аминокислот, конъюгированный с C20 жирной кислотой на N-конце. Такая

¹ WHO. Obesity and overweight. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

² Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Т. I: учебное пособие / А.С. Аметов [и др.]. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 384 с.

конъюгация повышает стабильность соединения за счет эффективного связывания с альбумином плазмы крови, что значительно повышает период полувыведения лекарственного препарата и позволяет использовать режим дозирования 1 раз в неделю. Белковая последовательность тирзепатида основана на последовательности эндогенного ГИП, но с ключевыми заменами, которые повышают аффинность к ГПП-1 рецепторам и опосредуют фармакологическое действие, сопоставимое с эндогенным ГПП-1 [6].

Как лекарственный препарат тирзепатид был одобрен FDA 13 мая 2022 года под торговой маркой Мунджаро³ (Эти Лилли, США) для лечения взрослых с СД 2 типа, что сделало его первым и единственным агонистом рецепторов ГИП и ГПП-1 для этого показания. Позднее, 8 ноября 2023 года, тирзепатид был одобрен в качестве ЛП для контроля веса у взрослых с ожирением или избыточной массой тела с отягощённым анамнезом под торговой маркой Зепбаунд⁴ (Эти Лилли, США). Ранее 15 сентября 2022 года тирзепатид был также одобрен Европейской комиссией⁵.

В РФ тирзепатид впервые был зарегистрирован 23 января 2025 года под торговой маркой Тирзетта^{®6} (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Данный препарат эффективен сразу по нескольким показаниям: ожирение, избыточная масса тела, преддиабет и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест система

В исследовании использовали 80 самцов мышей линии C57BL/6 возрастом 8–10 недель. Животные были получены из питомника ФИЦ ИЦИГ СО РАН (Новосибирск, Россия). Согласно предоставленному производителем сертификату здоровья мыши были свободны от видоспецифичных патогенов (SPF) согласно списку FELASA–2014. Длительность адаптации после получения животных составила 10 суток.

Животных содержали группами ($n=10$) в индивидуально-вентилируемых клетках GM500 (Tecniplast, Италия) с площадью пола 500 см². В качестве подстилки использовали деревянную щепу (фракция 3, ИП Филонич, Россия). На протяжении всего исследования, за исключением периодов перед тестированием чувствительности к глюкозе

³ FDA. Drug Trials Snapshots: MOUNJARO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-mounjaro>

⁴ FDA. FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>

⁵ EMA. Mounjaro. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>

⁶ Тирзетта[®]. Государственный реестр лекарственных средств РФ. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f72153a0-29eb-4756-9a93-0b5455cf8423

и некропии, животные имели неограниченный доступ к корму и очищенной воде. Для кормления мышей контрольной группы использовали полнорационный комбикорм Р22 (БиоПро, Россия).

Для обогащения среды обитания мышам выдавали гнездовой материал (бумажные салфетки) и укрытия (домики из красного пластика). Поступающие к животным материалы стерилизовали автоклавированием. Рутинный уход за животными осуществляли согласно действующим правилам GLP.

Температура в помещениях содержания животных составляла от 20 до 26°C, относительная влажность — от 30 до 70%, световой день — 12-часовой, освещённость ≈400 Лк на уровне 1 м от пола. Животные находились под регулярным наблюдением ветеринарного врача.

Дизайн эксперимента

Для решения задач исследования на первом этапе была наработана популяция мышей с МС общим числом 54 (особи мужского пола). Животные были разделены на 6 экспериментальных групп по 10–12 особей в каждой. Контрольная группа мышей (К) состояла из особей без МС, остальные группы — из мышей с индуцированным МС. Мышам контрольной группы К и одной из групп с МС вводили плацебо. Другие четыре группы мышей с МС получали тирзепатид: в составе препарата сравнения Мунджаро[®] (ПС), или в составе ЛП Тирзетта[®] одной из трех серий (Т1, Т2, Т3) (Рис. 1, табл. 1).

Распределение животных на экспериментальные группы проводили методом рандомизации с использованием программного обеспечения GraphPad. Все мыши были индивидуально маркированы ушными бирками (модель 1005, National band and tag company, США; масса 0,25 г).

Индукция метаболического синдрома

МС индуцировали у всех мышей, кроме животных группы К, при помощи модифицированного рациона, состоящего из корма с высоким содержанием жиров и углеводов и фруктозного сиропа для питья [1, 2].

Жирный корм готовили в лаборатории со следующим составом (по массе): комбикорм полнорационный — 35%; жир говяжий топленый — 30%; цельное сгущенное молоко с сахаром 8,5–35%.

Для приготовления корма в чаше миксера к негранулированному (порошкообразному) комбикорму добавляли растопленный говяжий жир из расчёта 300 г на 350 г комбикорма и перемешивали в течение 2–3 мин до впитывания жира в корм. Затем к смеси добавляли 350 г сгущённого молока и перемешивали еще 3–5 мин до однородности. Готовую смесь распределяли по силиконовым формам, замораживали и хранили

при температуре не выше -18°C до использования, но не дольше 1 мес.

Фактическая питательная ценность корма составила (по массе): сырой протеин — $10,9\pm 0,5\%$; жиры — $33,7\pm 0,8\%$; углеводы — $45,5\%$; влага — $7,4\pm 0,4\%$; общая зола — $2,5\pm 0,3\%$; энергетическая ценность — 5315 ккал/кг,

Фруктозный сироп 30% готовили в лаборатории, для чего известную навеску фруктозы помещали в мерный стакан, доводили объем до 2 л водой очищенной и перемешивали до растворения. Готовый сироп разливали по стерильным бутылкам и хранили при температуре не выше 8°C до использования, но не дольше 2 нед.

«Жирный» корм выдавали в решетку кормушки без ограничений так же, как стандартный комбикорм и сменяли на свежий не реже одного раза в неделю. В качестве питья животным предоставляли фруктозный сироп. Поилки сменяли не реже, чем один раз в 3 дня. В период тестирования в Феномастере корм и сироп выдавали в кормушки/поилки Феномастера.

Метаболический статус всех мышей оценивали ежемесячно, начиная со 2 месяца от начала индукции МС, но не дольше 6 месяцев. Животных пускали в работу при достижении следующих критериев: средняя масса тела (для всех мышей, получающих модифицированную диету) не менее 40 г, снижение толерантности глюкозы по сравнению с мышами контрольной группы, или после 6 месяцев скармливания модифицированной диеты.

Массу тела мышей измеряли еженедельно. Взвешивание проводили с точностью до $\pm 0,1$ г с использованием весов Vibra CJ-2200CE (Vibra, Япония).

Исследуемые образцы

В целях формирования репрезентативного профиля качества и получения достоверных данных по сопоставимости в исследованиях использовали три серии воспроизведённого лекарственного препарата Тирзетта®. Информация об исследуемых сериях представлена в таблице 2.

В качестве носителя для исследуемых препаратов использовали «плацебо», который представлял собой раствор, содержащий (на 0,5 мл): натрия хлорид (4,1 мг), динатрия гидрофосфат гептагидрат (0,7 мг); 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлороводородной кислоты (до pH 6,5–7,5), вода для инъекций (до 0,5 мл). Все образцы хранили при температуре от 2 до 8°C на протяжении указанного производителем срока годности.

Рабочие растворы тирзепатида для введения животным готовили путем смешивания исследуемых ЛП с концентрацией 5 мг/мл и плацебо до получения раствора с концентрацией 0,15 мг/мл. Рабочие растворы

готовили непосредственно перед применением и использовали в течение 2 ч с момента приготовления.

Режим дозирования

Для приучения мышей к манипуляции подкожного введения веществ с целью минимизации влияния связанного с ней стресса на результаты исследования в период с 1 по 7 день ($d1...d7$, =7 введений) эксперименту мышам вводили физиологический раствор. Исследуемые вещества вводили с 8 по 23 дни эксперимента.

T1, T2, T3, ПС и плацебо вводили подкожно, один раз в три дня (см. табл. 1). Введение осуществляли в область холки инъекционными шприцами объемом 0,5 мл с иглами G 29 (5 мл/кг). Введение проводили во второй половине дня (с 18:00 до 21:00), перед вечерним пиком потребления корма. Исследуемые ЛП вводили в дозе 150 мкг/кг подкожно, каждый третий день — с 8 по 23 дни эксперимента. Доза тирзепатида была выбрана на основании литературных данных [7].

Наблюдение

В ходе исследования определяли потребление корма и воды, пищевое поведение и физиологические показатели в установке Феномастер, определяли концентрацию глюкозы в крови. Потребление корма и воды оценивали индивидуально. В указанной установке регистрация массы кормушки осуществляется с высокой детализацией по времени, что позволяет анализировать пищевое поведение животных: количество съеденного/выпитого за один эпизод еды/питья, число актов пищевого и питьевого поведения и длительность интервалов времени между ними.

Концентрацию глюкозы в крови животных не натощак измеряли на 6, 9, 12, 15 и 18 дни эксперимента при помощи портативного глюкометра OneTouch Verio Reflect (ЛайфСкан, Швейцария) и тест полосок к нему согласно инструкции производителя. Кровь для измерения объемом 3–5 мкл получали пункцией их кончика хвоста. Измерение проводили в вечерние часы, до пика потребления пищи, перед введением препаратов.

Мониторинг физиологических показателей в системе Феномастер проводили с 6 по 15 дни эксперимента включительно (за 2 суток до и 8 суток после начала введения веществ).

В ходе мониторинга регистрировали следующие показатели из таблицы 1. Настройку, калибровку, запуск и контроль за работой системы осуществляли согласно инструкции производителя.

Нагрузочные тесты

В ходе эксперимента проводили тесты на переносимость глюкозы и чувствительность

к инсулину. Тесты проводили натощак после 9-часового голодания и через 15–18 ч после последнего введения препаратов. Тест на переносимость глюкозы проводили однократно на 21 день эксперимента. Чувствительность к инсулину тестировали однократно на 24 день эксперимента.

Вечером накануне тестирования (21:30 ч \pm 30 мин) у животных отбирали корм, потребляющим фруктозный сироп мышам выдавали вместо сиропа воду. Тестирование проводили на следующий день в первой половине дня (11:30 ч \pm 40 мин).

Тестирование на переносимость глюкозы состояло в измерении концентрации глюкозы в крови мышей за 15 минут и непосредственно перед (0 минут) внутривенным введением 2 г/кг глюкозы (объем введения 5 мл/кг) и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут после введения глюкозы. При анализе данных сравнивали кривые концентрации глюкозы в крови и площади под кривыми.

Тестирование на чувствительность к инсулину состояло в измерении концентрации глюкозы в крови мышей непосредственно перед (0 мин) внутривенным введением 4 Ед/кг инсулина (объем введения 5 мл/кг) и через 15, 30, 60 минут, 2, 3, 4 и 6 ч после введения инсулина. При анализе данных сравнивали собственно кривые концентрации глюкозы в крови и время восстановления концентрации.

Оценка метаболизма

Тип метаболизма определяли по данным непрямой калориметрии. Для этого измеряли потребление кислорода и продукцию углекислого газа животными в установке Феномастер в течение 2 сут до начала введения веществ и спустя 8 сут после начала дозирования. На основании этих данных рассчитывали дыхательный коэффициент RER (respiratory exchange ratio, дыхательный обменный коэффициент), по которому определяли спектр утилизируемых субстратов. RER вычисляли как отношение объема выделенного углекислого газа к объему потребленного кислорода.

Оценку теплопродукции (энергетического расхода) определяли при помощи эквивалента кислорода ЭЭ, величина которого зависит от величины RER:

$$M = V_{O_2} \times ЭЭ(RER),$$

где M — теплопродукция (энергезатраты, ккал/кг/ч); V_{O_2} — потребление O_2 (мл/кг/ч); ЭЭ(RER) — энергетический эквивалент кислорода, ккал/л O_2 .

Эвтаназия и сбор образцов крови

Мышей подвергали эвтаназии на 25 день по соображениям гуманности при достижении любого из перечисленных ниже критериев:

- снижение массы тела более, чем на 15% за неделю;

- серьезные травмы (переломы, ампутации и т.п.), появление незаживающих ран;
- судороги;
- бессознательное состояние.

Эвтаназию, совмещенную со сбором образцов крови, осуществляли путем ингаляции 2% изофлурана в затравочной камере. Вечером накануне эвтаназии у животных отбирали корм, а потребляющим фруктозный сироп мышам выдавали вместо него воду.

Исследования крови

Собранную кровь разделяли на 2 образца: для общего анализа крови (ОАК), для получения сыворотки. Кровь для ОАК стабилизировали ЭДТА и сохраняли при комнатной температуре до анализа, но не дольше 2 ч.

Для получения сыворотки кровь вносили в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем. После свертывания, но не позднее 1 ч после взятия, сыворотку отделяли центрифугированием (Центрифуга Neuation iFuge UC02R, Neuation, Китай) при 2500 g и комнатной температуре в течение 15 мин. Сыворотку переносили в маркированные микропробирки, замораживали и хранили при температуре не выше -18°C до биохимического анализа, но не дольше 3 мес.

ОАК проводили на приборе Balio-560 (Balio Diagnostics, Франция) с использованием реактивов Diluent, Lyc-1, Lyc-2 (Dymind, Китай) и контрольных материалов «Ветеринарный Гемконтроль 5D» (МБС-Технология, Россия).

Биохимический анализ сыворотки проводили на анализаторе A25 (Biosystems, Испания) с использованием наборов реагентов и контрольных материалов Hospitex Diagnostics (Италия) согласно инструкциям производителя реагентов и оборудования. Определяли следующие показатели: глюкоза, триглицериды, холестерин, АСТ, АЛТ.

Некропсия

Некропсию проводили после эвтаназии. В ходе некропсии осматривали органы грудной и брюшной полости животных, иссекали и взвешивали следующие органы: головной мозг, сердце, легкие, почка, слюнные железы, поджелудочная железа, печень, тимус, селезенка, семенники, эпидидимисы, придаточный аппарат, трехглавая мышца голени, камбаловидная мышца, висцеральный жир, надпочечники.

В ходе исследования производили визуальную оценку следующих жировых депо:

1. Подкожные:
 - межлопаточное;
 - переднее подкожное (правое и левое);
 - плечевое (правое и левое);
 - паховое (правое и левое);
 - подколенное (правое и левое).

2. Висцеральные:

- перикардиальное;
- окологочечное (правое и левое);
- брыжеечное;
- онадальное (правое и левое).

Оценку производили с использованием следующей балльной шкалы: не выражено (жировая ткань практически отсутствует); слабо выражено (жировой ткани мало); умеренно выражено (жировая ткань присутствует); сильно выражено (жировой ткани много).

Суммарный балл для животного рассчитывали, как сумму баллов для всех жировых депо.

Измерение содержания триглицеридов и холестерина в печени

Для определения содержания триглицеридов иссекали фрагмент правой латеральной доли печени массой около 100 мг и взвешивали его (± 1 мг, Vibra ALE323R). Образец гомогенизировали в 20 объемах смеси хлороформа с метанолом (в объемном соотношении 2:1), после чего в течение 20 мин образец перемешивали на автоматической мешалке. Затем отделяли осадок центрифугированием при 20 000 г в течение 10 мин. Супернатант отбирали и смешивали с 400 мкл физиологического раствора и тщательно перемешивали на «вортексе». Для разделения фаз образец центрифугировали при 20 000 г в течение 10 мин. Нижнюю фазу, содержащую липиды, собирали и хранили при температуре не выше минус 18°C до анализа концентрации липидов и холестерина, но не дольше 3 месяцев.

Количественное определение триглицеридов и холестерина в экстрактах печени проводили с использованием наборов реактивов и контрольных материалов Hospitex Diagnostics (Италия) согласно инструкциям производителя. Оптическую плотность образцов измеряли на планшетном спектрофотометре Plate Screen (Hospitex Diagnostics, Италия).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комиссией ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации – институт медико-биологических проблем РАН» по биомедицинской этике (№ 681 от 17.03.2025).

Анализ данных

Анализировали разницу эффективности препарата сравнения (Мунджаро®) и трех серий исследуемого препарата (Тирзетта®).

Для первичного анализа данные табулировали и рассчитывали параметры описательной статистики: среднее (M), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку (SEM).

Для сравнения групп использовали методы дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими

парными сравнениями групп по Шидаку или Тьюки, а также множественной линейной регрессии. Порог статистической значимости составлял $p \leq 0,05$.

Суммарное сравнение эффектов лекарственных препаратов осуществляли с помощью определения d Коэна по всем 53 исследованным показателям. На основе d Коэна определяли метрики RE (относительная эффективность), SS (оценка безопасности), Sel (селективность) и CS (композитный балл):

$$RE = \frac{|d \text{ Препарат vs MC}|}{|d \text{ ПС vs MC}|} + 0,01,$$

RE=1,0 означает эквивалентность ПС; RE >1,0 указывает на превосходство над ПС (более сильное восстановление); RE <1,0 означает более слабый эффект.

$$SS = \frac{1}{1 + e^{(-6 \times \ln(SS))}},$$

Коэффициент 6 выбран эмпирически для оптимальной дифференциации. Результат находится в диапазоне от 0 до 1, где 0,5 ≈ эквивалентность ПС, >0,5 указывает на лучшую безопасность, <0,5 — на худшую.

$$Sel = \frac{|d \text{ Препарат vs MC}|}{|d \text{ Препарат vs Кон}|} + 0,1,$$

С последующей нормализацией:

$$Sel = \min\left(1,0 \times \frac{\ln(1 + Selectivity)}{2,5}\right),$$

Высокая селективность (близко к 1) означает, что действие препарата против MC более выражено, чем против Кон.

Композитный балл объединяет все три метрики в единый показатель для ранжирования препаратов:

$$CS = 0,70 \times RE + 0,20 \times SS + 0,1 \times Sel$$

Для определения статистической значимости различий в композитных баллах между препаратами использовали Бутстреп-анализ (10 000 итераций). Нормальность остатков проверяли при помощи теста Шапиро-Уилка. Гомогенность дисперсий подтверждали тестом Левена. Межгрупповой анализ проводили методом дисперсионного анализа (ANOVA).

Если ANOVA показывала значимость ($p < 0,05$), выполняли постериорные тесты Тьюки HSD для всех парных сравнений. Особое внимание уделяли контрастам каждого препарата с ПС. Если контраст с ПС не значим, препарат считали статистически эквивалентным ПС по данному показателю.

Методом многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) проверяли, различаются ли препараты одновременно по двум зависимым переменным: эффективности (d_vs_MS) и безопасности (d_vs_Con). Использовали тестовую

статистика Пиллаи (Pillai's Trace), основанную на собственных значениях матрицы. При значимом результате MANOVA выполняли ANOVA для каждой переменной отдельно для того, чтобы определить какой именно из показателей обусловил различие. Для всех попарных сравнений применяли коррекцию Холма на множественность.

Для количественного сравнения структуры биологических эффектов между препаратами использовали три взаимодополняющие метрики:

- индекс Рэнда (ARI) — измеряет долю пар параметров, которые находятся в одном кластере как у препарата сравнения, так и у исследуемого препарата (или в разных кластерах в обоих случаях).
- нормированная взаимная информация (NMI) — основана на взаимной информации между двумя кластеризациями.
- индекс Жаккара (Jaccard) — доля согласованности в классификации пар параметров.

Статистическую значимость сходства оценивали перестановочным тестом: кластеры препарата случайно перемешивали, метрики пересчитывали и собирали распределение при нулевой гипотезе. P-value рассчитывали как долю перестановок, где $ARI/NMI/Jaccard \geq$ наблюдаемого значения. Если $p < 0,05$, сходство статистически значимо.

Дополнительно к кластеризации проводили прямое сравнение профилей всех 53 параметров: вычисляли интегрированный индекс сходства, как взвешенную сумму трех индексов: Евклидово расстояние, Косинусное сходство, Корреляцию Пирсона. На основании этих индексов вычисляли интегрированный индекс сходства, как взвешенную сумму этих трех индексов. Веса: 40% Евклидово (абсолютные различия величин), 40% Косинусное (паттерн и направление эффектов), 20% Пирсон (синхронность). Результат преобразовывали в процент сходства (умножение на 100).

Сравнительный анализ величин эффектов был реализован на языке R. Основные пакеты:

- tidyverse — манипуляция данных (filter, mutate, summarize)
- stats — ANOVA, MANOVA, k-means
- car — тесты Levene, Type III ANOVA
- mclust — Adjusted Rand Index
- пользовательские функции для NMI, Jaccard Index и перестановочный тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Индукция метаболического синдрома

У мышей, получавших «жирный» корм, масса тела постепенно возрастала и с 8 недели раскорма значимо превышала массу контрольных мышей (Рис. 2). После трех месяцев раскорма МТ мышей на «жирной» диете составляла $39,5 \pm 0,6$ г, что на 24% выше, чем у мышей на стандартном комбикорме ($31,9 \pm 0,6$ г).

Внутрижелудочное введение 2 г/кг глюкозы приводило к более выраженному повышению концентрации глюкозы в крови мышей на «жирном» корме и фруктозном сиропе, чем у потреблявших стандартный комбикорм особей (Рис. 3А). Так у мышей на модифицированной диете максимальная концентрация глюкозы в крови составляла $20,3 \pm 3,7$ ммоль/л, на контрольном корме — $14,9 \pm 2,7$ ммоль/л (Рис. 3Б); прирост площади под кривой концентрации глюкозы в крови — $19,8 \pm 3,2$ и $28,0 \pm 6,2$ ммоль/лхч у мышей на стандартной и модифицированной диете соответственно (Рис. 3В). Время полувосстановления концентрации глюкозы в крови у мышей на стандартном комбикорме и воде составляло 30 мин, а у мышей на «жирном» корме и фруктозном сиропе — 56 мин ($F(1, 470) = 6,01$, $p = 0,0146$).

Таким образом, на момент использования в экспериментах у получавших модифицированную диету мышей, МТ была на 25% больше, чем у особей на стандартной диете, а переносимость глюкозы была существенно ниже.

Таким образом, можно заключить, что экспериментальная модель МС была успешно воспроизведена.

Влияние препаратов тирзепатида на массу тела

МТ мышей, получавших тирзепатид (ПС, Т1, Т2 и Т3), была значимо ниже, чем у мышей с нелеченым МС и контрольных особей. Значимые различия МТ сохранялись на протяжении всего эксперимента (Рис. 4А). Для оценки интегральных изменений МТ мышей за время эксперимента были рассчитаны площади под кривой изменения МТ относительно фоновых (до начала введения веществ) значений для интервала с 1 по 18 дни эксперимента (Рис. 4Б).

К 18 дню эксперимента МТ мышей контрольной группы, получавших стандартный комбикорм, практически не изменилась ($-0,5 \pm 1,0\%$). Мыши с нелеченым МС потеряли $8,5 \pm 1,5\%$, предположительно вследствие многочисленных экспериментальных стрессовых манипуляций (мониторинг в Феномастере, измерение глюкозы крови и т.д.). У получавших тирзепатид мышей снижение МТ составило $25,9 \pm 1,1\%$ для ПС, и $28,2 \pm 1,1$, $27,4 \pm 1,2$ и $26,8 \pm 1,6\%$ для исследуемых препаратов тирзепатида Т1, Т2 и Т3, соответственно.

Таким образом, можно заключить, что введение 150 мкг/кг тирзепатида приводило к выраженному снижению МТ мышей с МС, причем МТ мышей была ниже значений контрольных групп, без признаков МС. Снижение МТ при введении исследуемых препаратов тирзепатида и препарата сравнения было в одинаковой степени выражено и происходило с неразличимой динамикой. Ни по одному из проанализированных характеристик МТ мышей препараты Т1, Т2 и Т3 не отличались от препарата сравнения или между собой.

Таблица 1 — Схема эксперимента по оценке влияния тирзепатида на мышей с индуцированным метаболическим синдромом

Группа	Число особей, n	Вводимое вещество, режим введения	Регистрируемые показатели(график регистрации)
К	12	Плацебо, 5 мл/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	1. МТ (ежедневно — $\partial_{1...25}$); 2. Потребление корма и воды/сиропа в клетках содержания (ежедневно — $\partial_{1...25}$); 3. Мониторинг физиологических показателей в Феномастере [PhenoMaster] ($\partial_{\partial...25}$): • потребление корма, мин ⁻¹ ; • потребление воды, мин ⁻¹ ; • двигательная активность, мин ⁻¹ ; • потребление O ₂ , ч ⁻¹ ; • продукция CO ₂ , ч ⁻¹ . 4. Глюкоза крови не натощак, глюкометр (еженедельно — $\partial_{\partial} \partial_{\partial} \partial_{12'} \partial_{15'} \partial_{18}$); 5. Нагрузочный тест с глюкозой (однократно — ∂_{20}); 6. Нагрузочный тест с инсулином (однократно — ∂_{24}); 7. Масса внутренних органов (терминально — ∂_{25}); 8. Визуальная оценка жировых депо (терминально — ∂_{25}); 9. ОАК (терминально — ∂_{25}); 10. Биохимия крови (терминально — ∂_{25}); 11. Триглицериды печени (терминально — ∂_{25}).
МС	12	Плацебо, 5 мл/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	
ПС	10	Мунджаро, 150 мкг/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	
T1	10	Тирзепатид (серия 1), 150 мкг/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	
T2	10	Тирзепатид (серия 2), 150 мкг/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	
T3	10	Тирзепатид (серия 3), 150 мкг/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	

Примечания: * — головной мозг, сердце, легкие, почка, слюнные железы, поджелудочная железа, печень, тимус, селезенка, надпочечники, семенники, эпидидимисы, придаточный аппарат, трехглавая мышца голени, висцеральный жир; ** — глюкоза, триглицериды, холестерин, АСТ, АЛТ. К — группа контроля; МС — метаболический синдром; ПС — препарат сравнения; T1, T2, T3 — серия препарата Тирзетта®; МТ — масса тела; ОАК — общий анализ крови.

Таблица 2 – Характеристика исследуемых серий воспроизведённого препарата и препарата сравнения

Наименование лекарственного препарата	Производитель	Серия
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 5 мг/мл (T1)	АО «Биохимик», Россия	ОП030524
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 5 мг/мл (T2)	АО «Биохимик», Россия	ОП050524
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 5 мг/мл (T3)	АО «Биохимик», Россия	ОП060524
Мунджаро®, раствор для инъекций, 5 мг/мл (ПС)	Эли Лилли, США	D665365A

Таблица 3 — Сравнительный анализ разности эффектов в композитных баллах

Сравнение	Разница	95% доверительный интервал	p
T1 vs. T2	0,113	-0,527	0,835
T1 vs. T3	-0,257	-0,883	0,174
T2 vs. T3	-0,147	-0,646	0,227

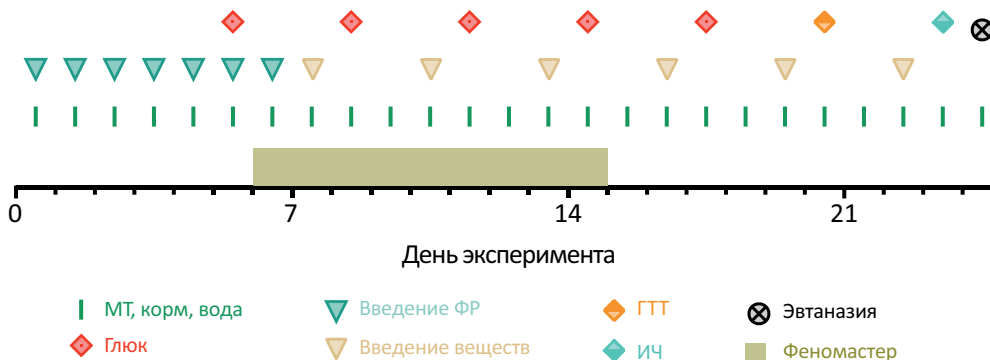


Рисунок 1 — План-график эксперимента по оценке влияния тирзепатида на мышей с индуцированным диетой метаболическим синдромом.

Примечание: МТ — масса тела; ФР — физиологический раствор; ГТТ — глюкозотолерантный тест; ИЧ — чувствительность к инсулину.

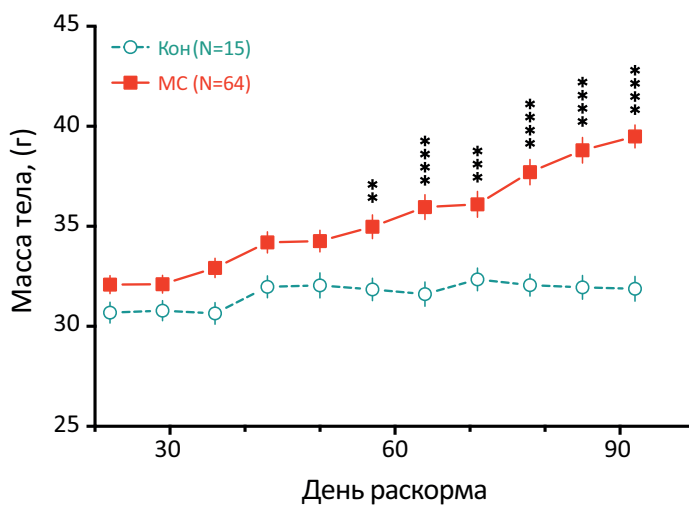


Рисунок 2 — Масса тела мышей на стандартной диете (К) и получавших «жирный» корм и 30% фруктозный сироп в период раскорма (МС).

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

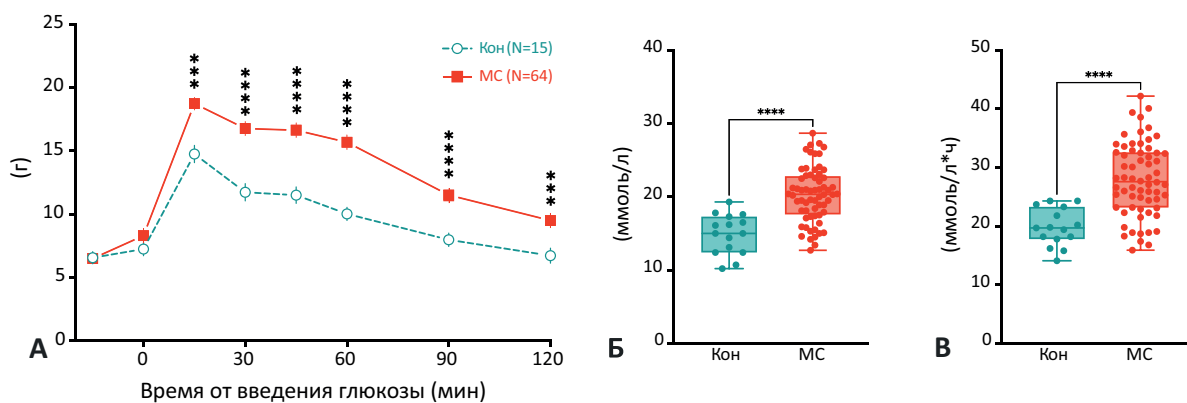


Рисунок 3 — Концентрация глюкозы в крови экспериментальных животных.

Примечание: А — концентрация глюкозы в крови мышей после внутривенного введения 2 г/кг глюкозы; Б — максимальная концентрация глюкозы в крови; В — прирост площади под кривой концентрации глюкозы в крови. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака.

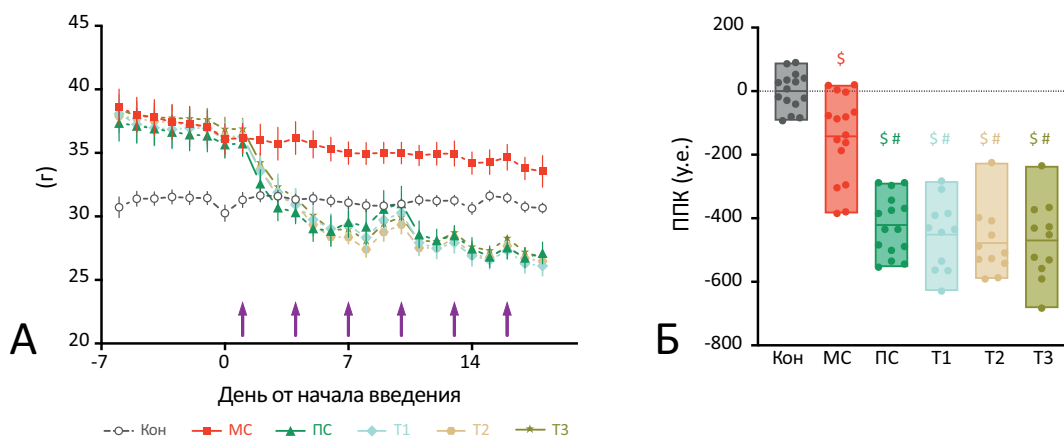


Рисунок 4 — Динамика изменения массы тела мышей в течение эксперимента (А) и к 18 дню (Б).

Примечание: \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака.

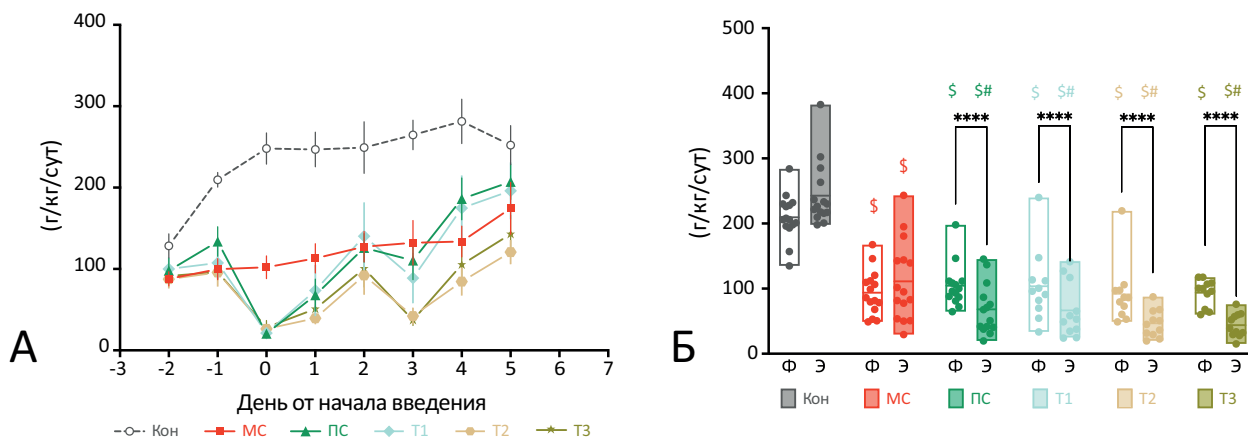


Рисунок 5 — Суточное потребление корма мышами во время содержания в установке Феномастер.
 Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

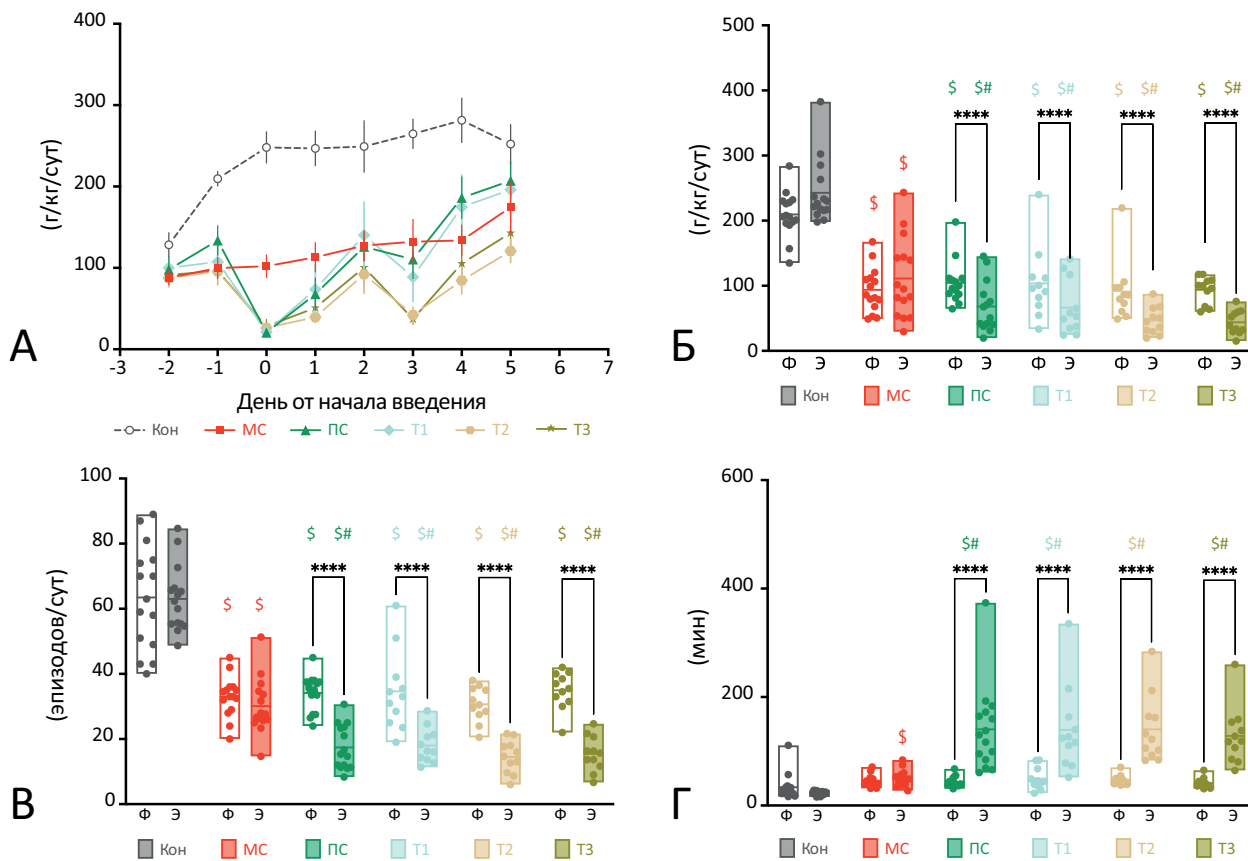


Рисунок 6 — Суточное потребление корма (А, Б), среднее потребление корма за один пищевой эпизод (В) и число пищевых эпизодов (Г) мышей во время содержания в установке Феномастер.
 Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

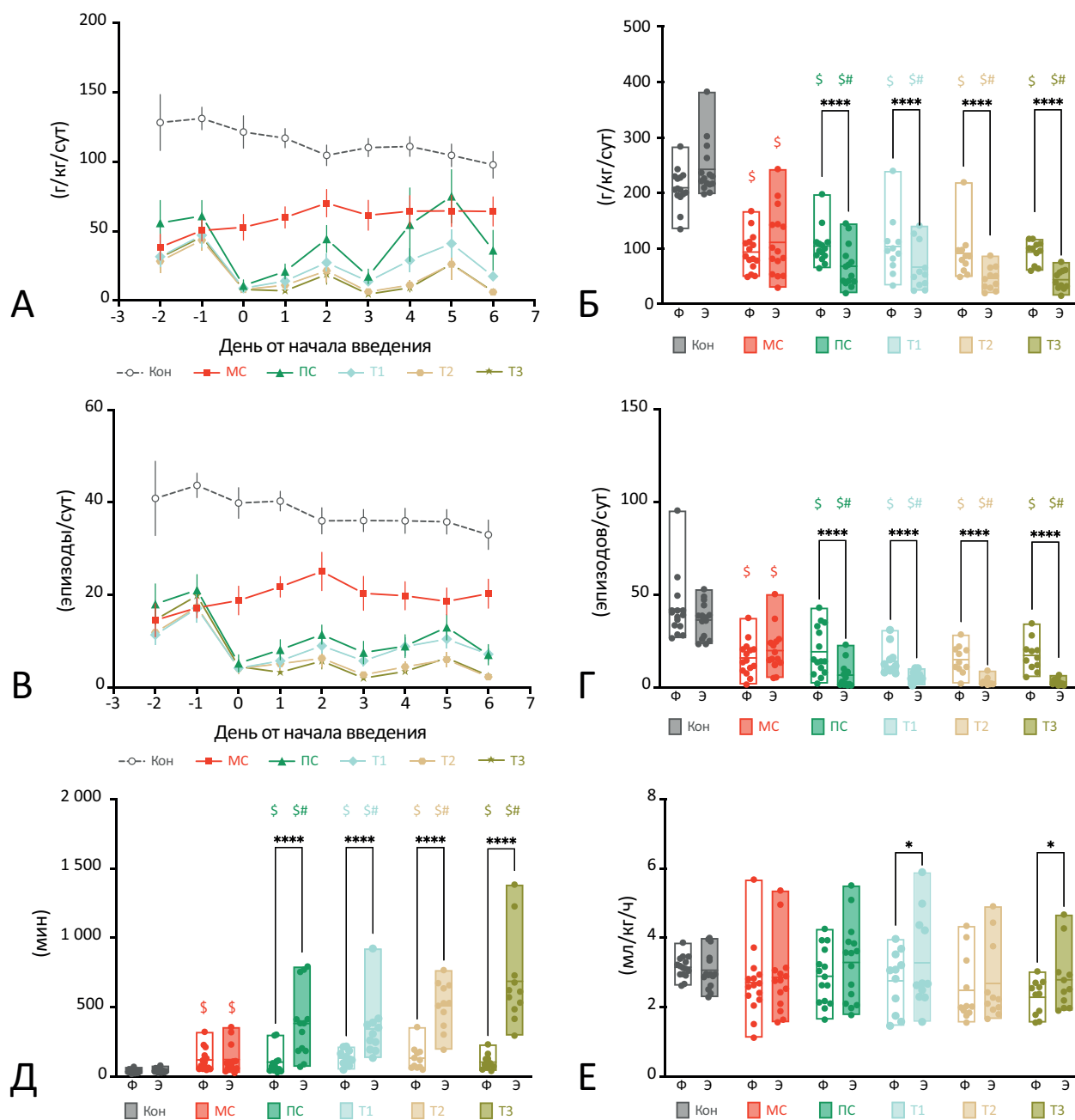


Рисунок 7 — Потребление воды / фруктозного сиропа (А, Б), число эпизодов потребления (В, Г), длительность интервала между эпизодами (Д) и объём потребления воды / фруктозного сиропа за один питьевой эпизод во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

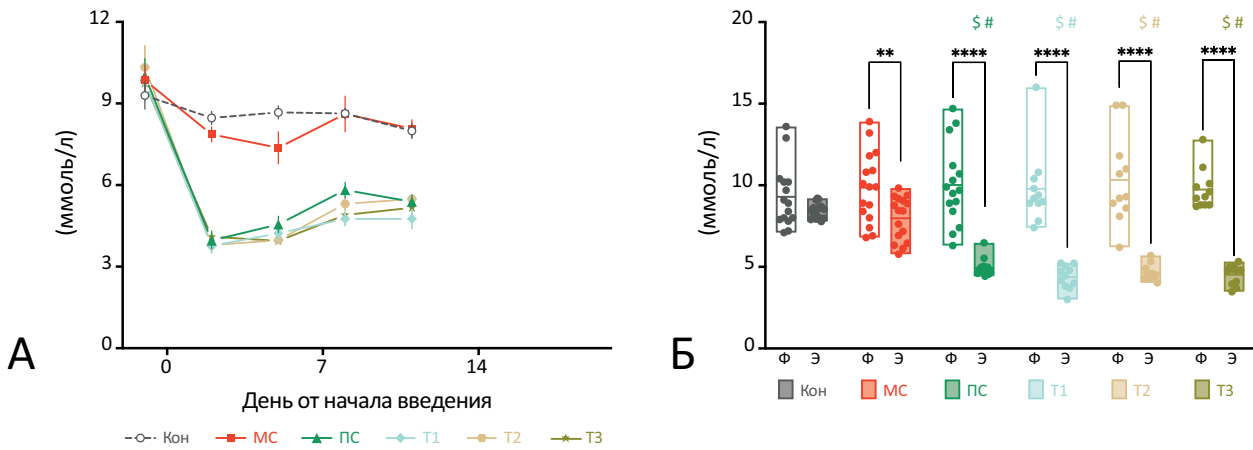


Рисунок 8 — Глюкоза крови мышей во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

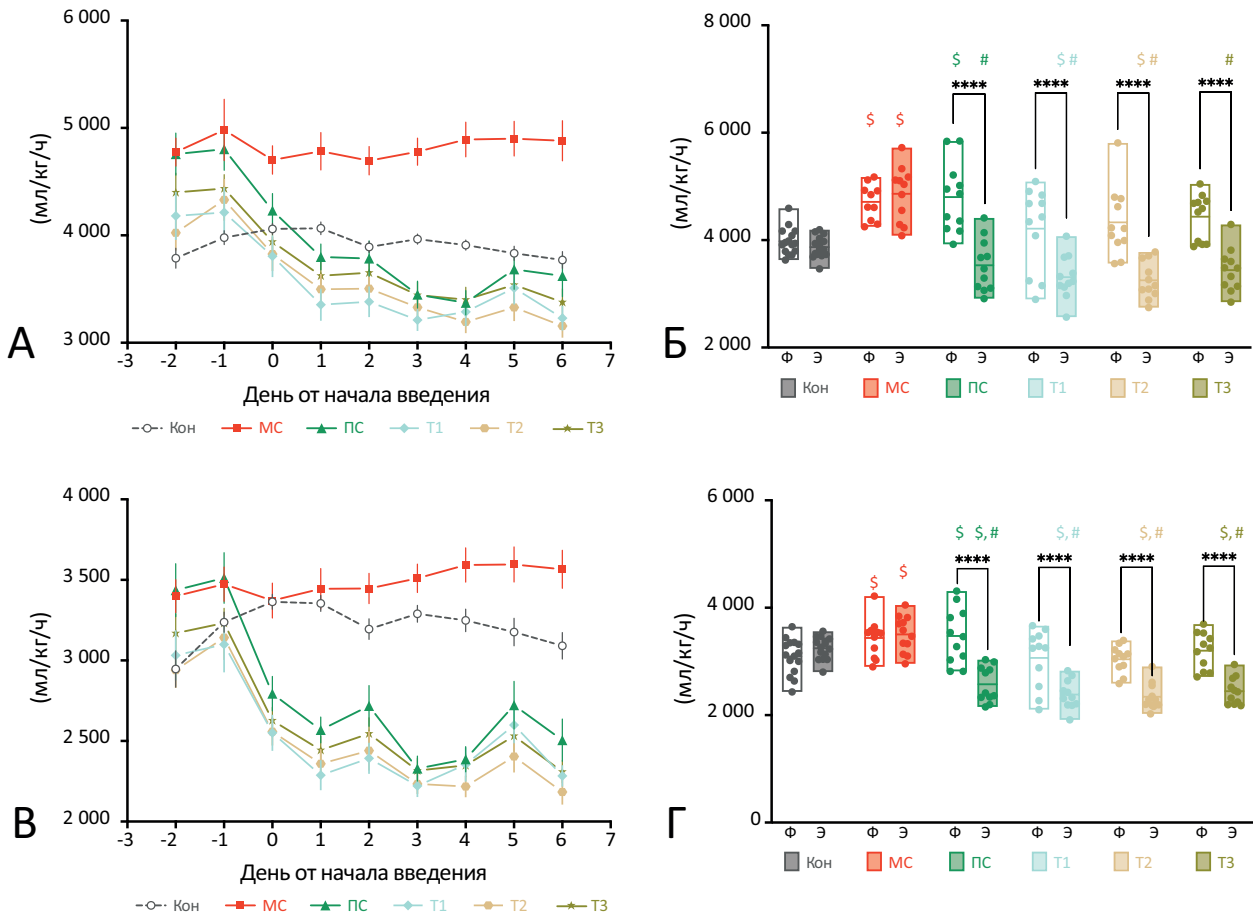


Рисунок 9 — Потребление кислорода (А, Б) и продукция углекислого газа (В, Г) во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

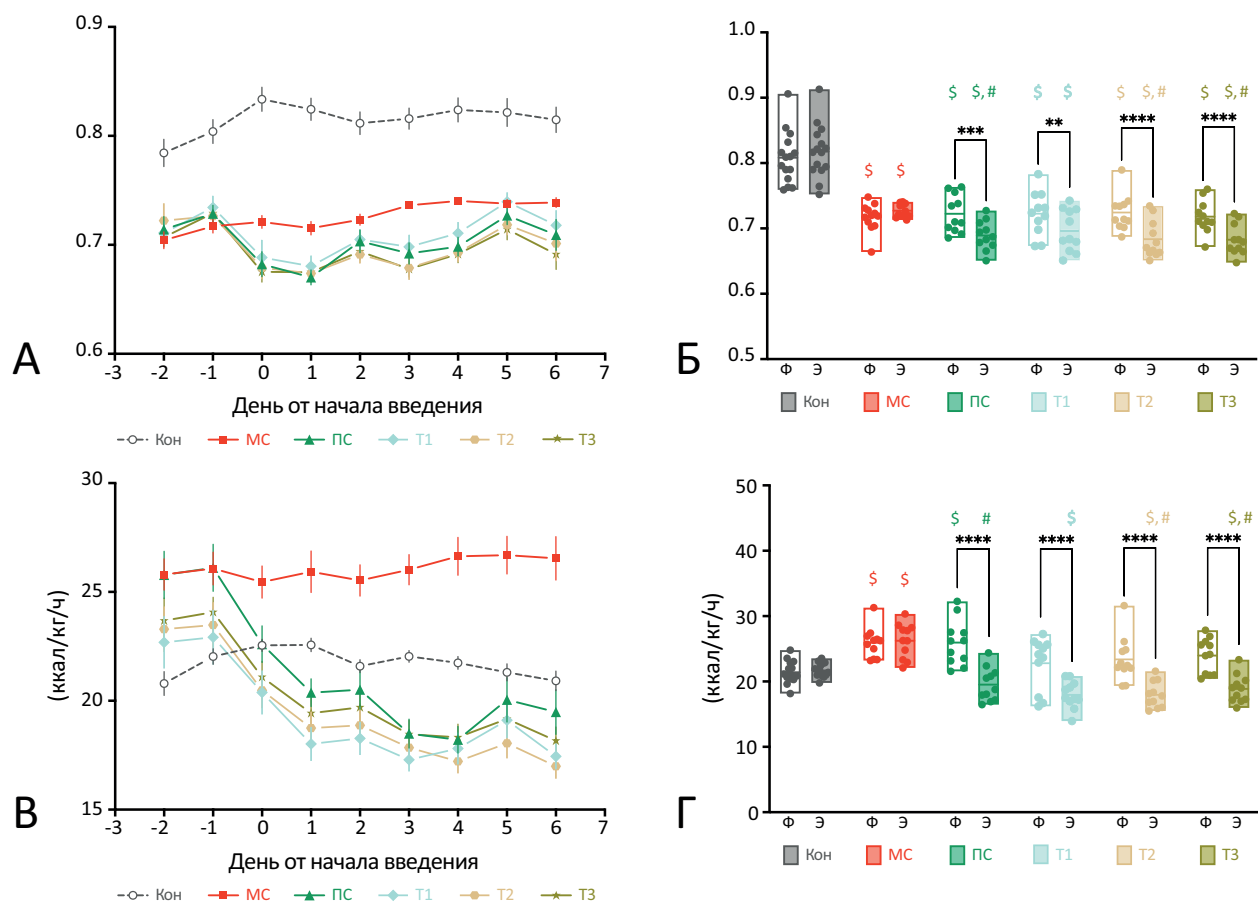


Рисунок 10 — Дыхательный коэффициент (А, Б) и теплопродукция (В, Г) во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

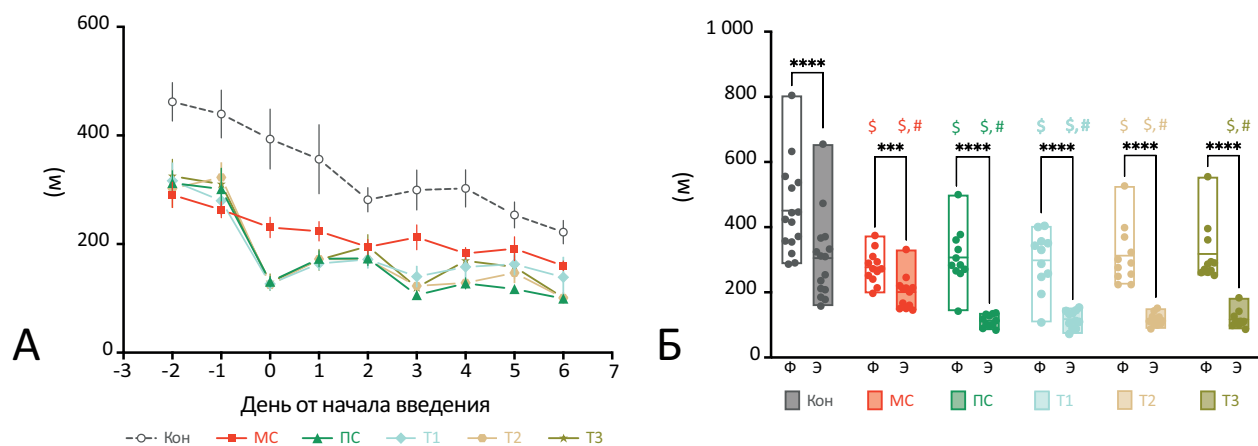


Рисунок 11 — Динамика двигательной активности (А) и её сравнительный анализ (Б) до начала введения и во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

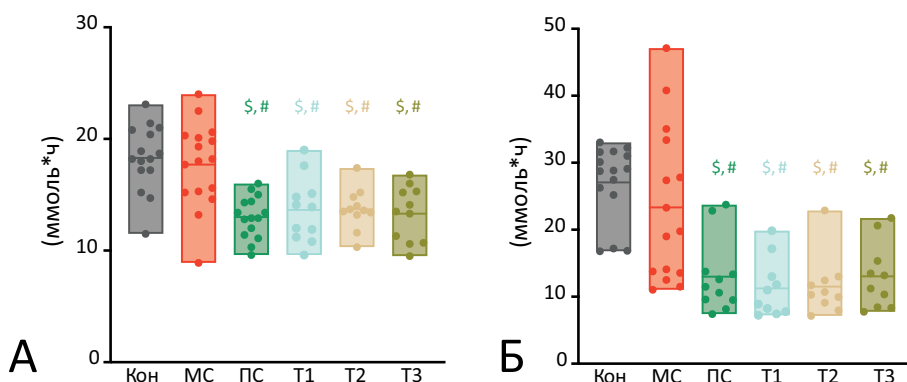


Рисунок 12 — Площадь под кривой концентрации глюкозы в крови мышей в ходе теста на переносимость глюкозы (А) и чувствительность к инсулину (Б).

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К; # — $p < 0,05$ против группы МС, тест Шидака.

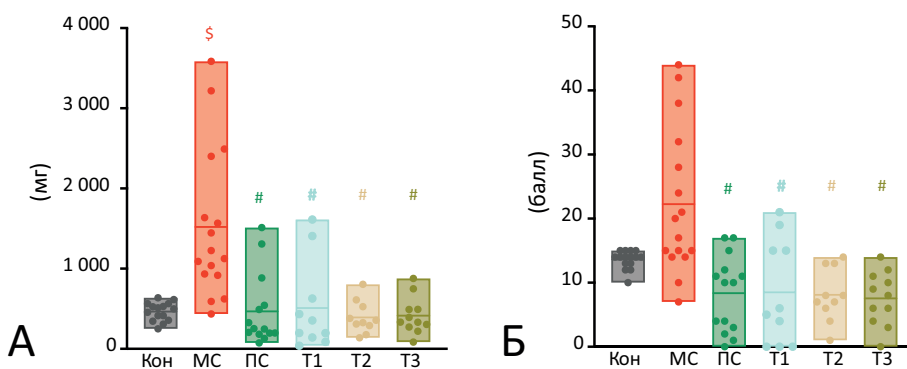


Рисунок 13 — Масса висцерального жира (А) и выраженность жировых депо (Б) у экспериментальных животных.

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К; # — $p < 0,05$ против группы МС, тест Шидака.

Влияние препаратов тирзепатида на пищевое поведение

Как показано рисунке 5 потребление корма резко снижалось у получавших тирзепатид животных относительно контрольной группы и группы МС независимо от типа вводимого препарата: ПС или Т1–Т3. Тенденция к снижению потребления корма была наиболее выражена сразу после введения препаратов и затухала при повторных введениях (Рис. 5А). В среднем для первых трех введений тирзепатида снижение потребления корма составило 44 ± 10 , 44 ± 9 , 51 ± 10 и $60 \pm 5\%$ для препарата сравнения, Т1, Т2 и Т3, соответственно (Рис. 5Б). В целом, на фоне действия тирзепатида потребление корма было ниже, чем у животных с нелеченым МС или контрольных особей.

Мы также проанализировали количество пищевых эпизодов и пищи, потребляемой за один приём (Рис. 6). Количество пищи, съедаемое за один пищевой эпизод, оставалось относительно стабильным за период наблюдения (Рис. 6 А, Б). Некоторый рост съедаемой за один эпизод пищи, предположительно, отражает адаптацию мышей к использованию непривычных для них кормушек установки Феномастер. Снижение количества потребляемой пищи было обусловлено резким снижением числа эпизодов кормления (Рис. 6В), что

отражалось также и в росте интервалов времени между приёмами пищи (Рис. 6Г).

Потребление воды/фруктозного сиропа за время наблюдения в Феномастере отражено на рисунке 7. Реакция на начало введения препаратов тирзепатида была сходна с изменениями приёма пищи: потребление фруктозного сиропа резко снижалось (Рис. 7А, Б) за счет снижения частоты потребления сиропа (Рис. 7В) и роста промежутков между питьём (Рисунок 7Г, Д), но не снижения объема потребления жидкости за один эпизод питья (Рис. 7Е). Значимых различий параметров питьевого поведения между животными, получавшими препарат сравнения и исследуемые препараты, не обнаружено.

Таким образом, можно заключить, что исследуемые препараты тирзепатида значительно снижали потребление корма и фруктозного сиропа у мышей с МС. Мунджаро® снижал потребление корма в 1,5–2,2 раза. Для ЛП Тирзетта® наблюдалась тенденция к большему снижению потребления корма — в 1,9–2,5 раза. Изменение суточного калоража было выражено в снижении частоты пищевых и питьевых эпизодов.

Влияние препаратов тирзепатида на уровень глюкозы в крови

Уровень глюкозы в крови определяли в

период введения ЛП. Измерение осуществляли на следующий день после введения. Полученные данные представлены на рисунке 8. До начала введения веществ концентрация глюкозы в крови (не натощак) у мышей всех групп была сходной (Рис. 8А). После начала введения веществ глюкоза крови мышей групп К и МС несколько снижалась и не различалась между группами. У мышей групп ПС, Т1, Т2 и Т3 глюкоза крови резко снижалась после начала введения тирзепатида. Различия в концентрации глюкозы в крови между животными этих групп отсутствовали. Снижение концентрации глюкозы составило $48\pm 3\%$ у получавших тирзепатид в составе препарата сравнения (Мунджаро®) и 53 ± 4 , 52 ± 4 и $53\pm 2\%$ у получавших исследуемые препараты тирзепатида (Тирзетта®) Т1, Т2 и Т3, соответственно (Рис. 8Б).

Влияние препаратов тирзепатида на уровень липолиза

Потребление кислорода у животных, получавших жирный корм и фруктозный сироп было закономерно выше, чем у контрольных животных, содержащихся на стандартном комбикорме и воде. У животных группы МС потребление кислорода оставалось относительно стабильным на протяжении всего периода наблюдения в Феномастере. У животных групп ПС, Т1, Т2 и Т3 после начала введения тирзепатида происходило постепенное снижение потребления кислорода до значений меньших, чем до начала введения у мышей группы МС и даже группы К (Рис. 9А, Б). Снижение потребления кислорода составило $26\pm 1\%$ у получавших препарат сравнения мышей, 20 ± 1 , 24 ± 2 и $22\pm 2\%$ у животных групп Т1, Т2 и Т3, соответственно.

Продукция углекислого газа исходно была близкой у животных всех групп. После начала введения тирзепатида продукция CO_2 у мышей групп ПС, Т1, Т2 и Т3 снижалась на 21 – 26% (Рис. 9 В, Г).

Дыхательный коэффициент составил $0,81$, что хорошо соотносится с показателями животных на стандартной диете, состоящей преимущественно из углеводов, с меньшей долей белка и жира. У получавших «жирный» корм мышей дыхательный коэффициент был существенно ниже, что отражает утилизацию преимущественно жиров. После начала введения тирзепатида в составе исследуемых препаратов или ПС наблюдалось еще большее снижение дыхательного коэффициента, указывающее на увеличение доли жиров в утилизируемых при дыхании субстратах, предположительно связанную с липолизом (Рис. 10А, Б). Сходные закономерности были обнаружены и при анализе теплопродукции животных (Рис. 10 В, Г).

Влияние препаратов тирзепатида на двигательную активность мышей

Двигательную активность мышей

регистрировали в установке Феномастер проводили с 6 по 15 дни эксперимента включительно (двое суток до и 8 суток после начала введения веществ, $\partial_6 - \partial_{15}$).

За 10 сут наблюдения двигательная активность постепенно снижалась по мере привыкания животных к новым условиям. Исходно все животные, получавшие «жирный» корм, были менее активны, чем мыши на обычной диете. В течение суток после введения тирзепатида в составе ПС или исследуемых препаратов Т1, Т2 и Т3 происходило снижение двигательной активности мышей (Рис. 11). Указанный эффект был в равной степени выражен у всех препаратов тирзепатида. Таким образом можно заключить, что снижение массы тела при приеме тирзепатида не опосредовано увеличением двигательной активности.

Влияние препаратов тирзепатида на переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину

По результатам нагрузочных тестов удалось заключить, что прием препаратов тирзепатида повышал переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину у мышей с метаболическим синдромом (Рис. 12 А, Б).

При тестировании в конце эксперимента внутрижелудочное введение 2 г/кг глюкозы вызывало сходный подъем концентрации глюкозы в крови контрольных животных и мышей с нелеченым МС, что, вероятно, обусловлено потерей МТ мышей с МС в результате относительно многочисленных экспериментальных манипуляций. У животных групп ПС, Т1, Т2 и Т3 подъем глюкозы в крови был существенно менее выражен. Так, у получавших Мунджаро® мышей площадь под кривой концентрации глюкозы в крови была на $27\pm 3\%$ ниже, чем у мышей с нелеченым МС, а у мышей групп Т1, Т2 и Т3 — на 23 ± 5 , 23 ± 3 и $25\pm 4\%$, соответственно (Рис. 12А).

У получавших Мунджаро® мышей площадь под кривой концентрации глюкозы в крови была на $44\pm 7\%$ ниже, чем у мышей с нелеченым МС, а у мышей групп Т1, Т2 и Т3 — на 52 ± 6 , 51 ± 6 и $44\pm 7\%$, соответственно (Рис. 12Б).

Таким образом, введение препаратов тирзепатида, как оригинального, так и воспроизведенного, в равной степени повышало чувствительность к инсулину и переносимость глюкозы у мышей с метаболическим синдромом.

Влияние препаратов тирзепатида на снижение массы висцерального жира

Масса висцерального жира у мышей с индуцированным МС превышала величины для мышей контрольной группы, содержащихся на нормальной диете. Введение препаратов тирзепатида приводило к снижению массы

висцерального жира на $69 \pm 8\%$ у мышей группы ПС и на 67 ± 12 , 74 ± 4 и $73 \pm 5\%$ у мышей, получавших препараты Т1, Т2 и Т3, соответственно (Рис. 13А). Сходные результаты были получены и при визуальной оценке выраженности подкожных и полостных жировых депо у мышей (Рис. 13Б).

Изменения массы, вызванные введением тирзепатида, были обнаружены для сердца, легких, печени, слюнных желез, селезенки, эпидидимиса, придаточного аппарата, трехглавой мышцы голени (Рис. 14).

Масса поджелудочной железы была снижена у всех мышей с МС, однако введение тирзепатида не оказывало существенного влияния на данный показатель.

Для ряда органов отмечались изменения массы, однако они наблюдались не во всех экспериментальных группах. Массы головного мозга, тимуса и надпочечников не изменялись в зависимости от индукции метаболического синдрома и введения тирзепатида.

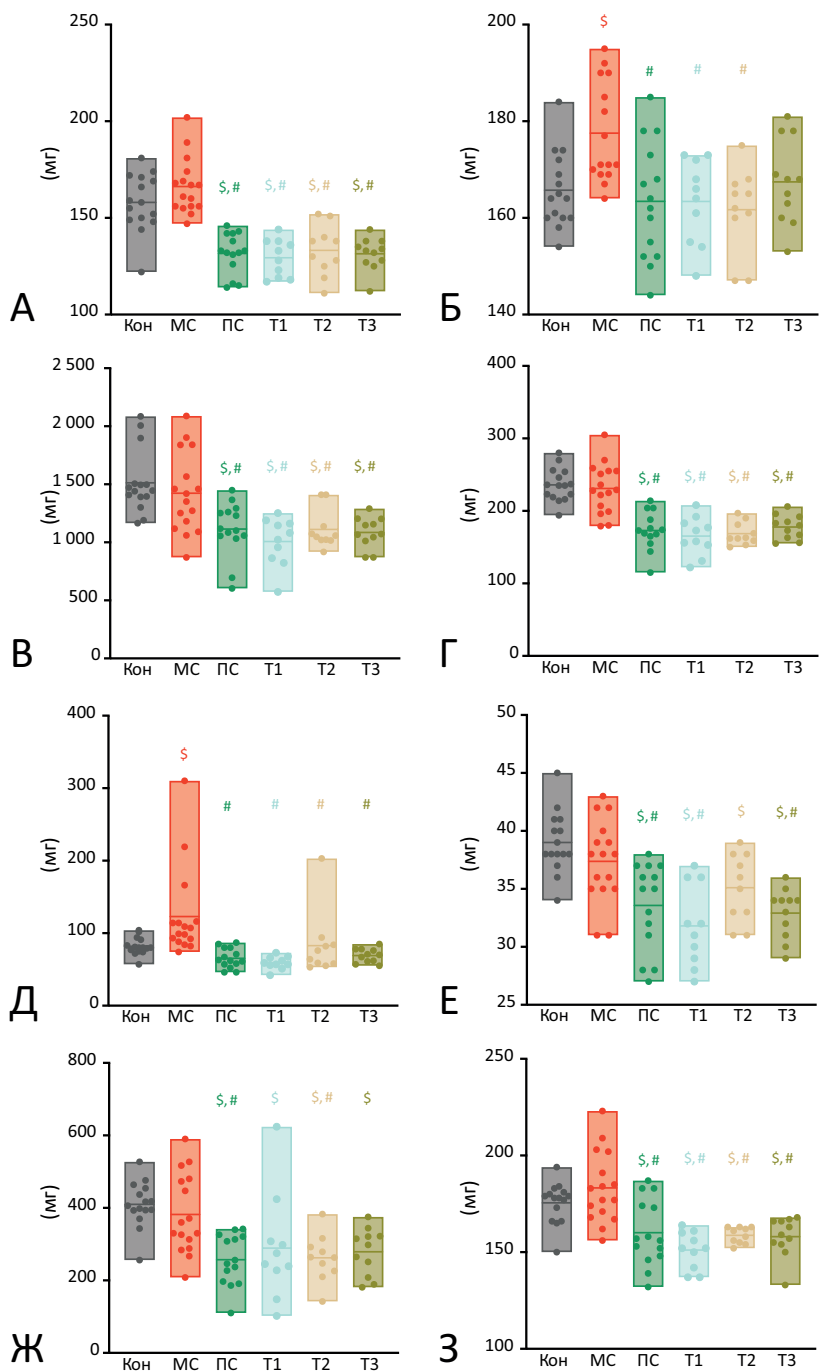


Рисунок 14 — Масса сердца (А), легких (Б), печени (В), слюнных желез (Г), селезенки (Д), эпидидимиса (Е), придаточного аппарата (Ж), трехглавой мышцы голени (З) у экспериментальных животных.

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К; # — $p < 0,05$ против группы МС, тест Шидака.

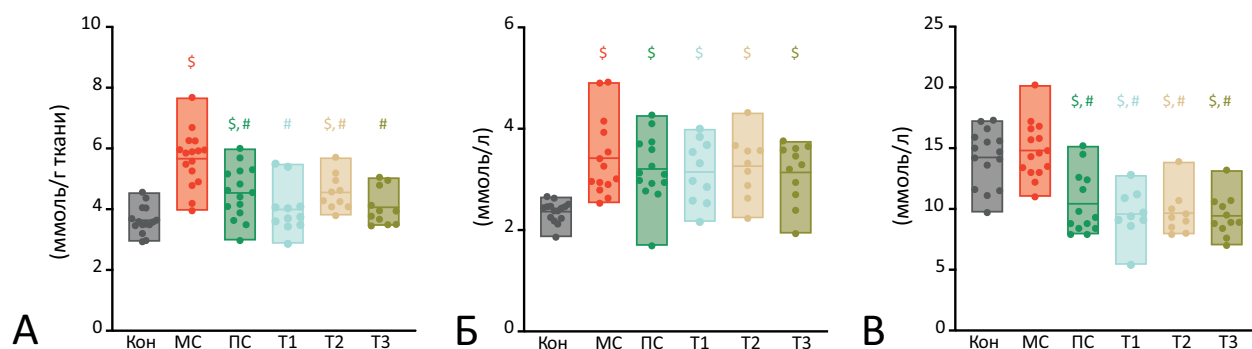


Рисунок 15 — Содержание триглицеридов в печени (А), холестерина (Б) и глюкозы (В) в сыворотке в сыворотке крови экспериментальных животных.

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К; # — $p < 0,05$ против группы МС, тест Шидака.

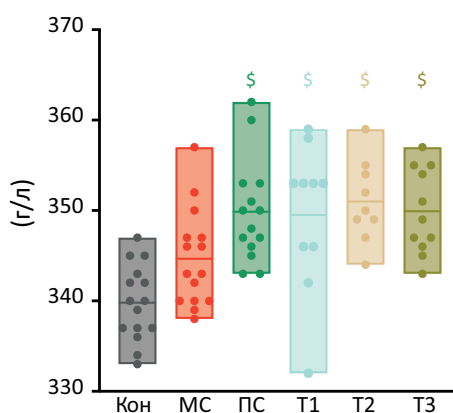


Рисунок 16 — Среднее содержание гемоглобина в эритроцитарной массе крови экспериментальных животных.

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К.

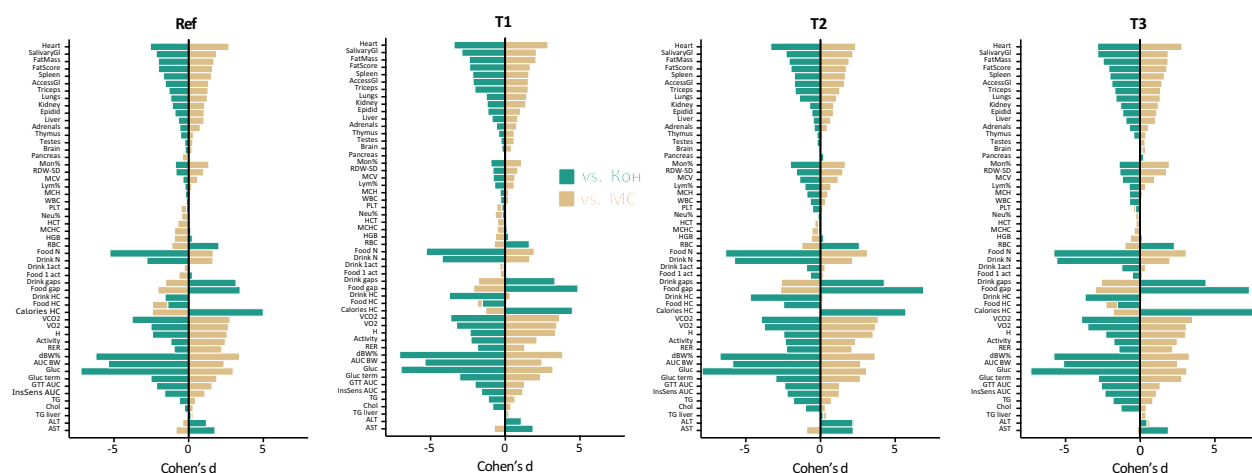


Рисунок 17 — Величины эффектов исследуемых препаратов, T1, T2, T3, ПС против контрольной группы и группы мышей с нелеченым метаболическим синдромом, сгруппированные по смысловым блокам.

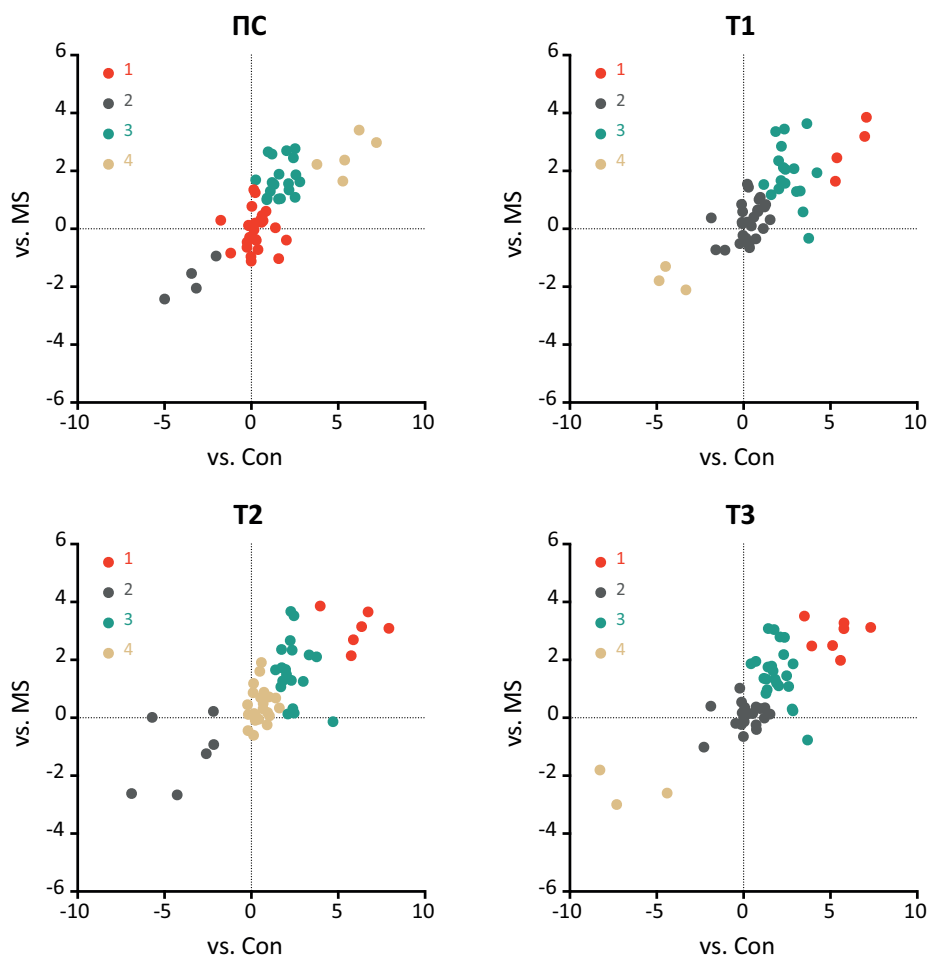


Рисунок 18 — Величины эффектов (d Коэна) исследуемых препаратов, T1, T2 и T3 и препарата сравнения против контрольной группы (Con) и группы мышей с нелеченым метаболическим синдромом (MS), сгруппированные по кластерам.

Влияние препаратов тирзепатида на содержание триглицеридов в печени

Содержание триглицеридов в печени у мышей с нелеченым MS было на $56 \pm 6\%$ выше, чем у контрольных особей, получавших стандартный комбикорм (Рис. 15А). В печени мышей, получавших тирзепатид содержание триглицеридов было ниже, чем у мышей с нелеченым MS на 20 ± 4 , 30 ± 4 , 20 ± 4 и $28 \pm 3\%$ для групп PC, T1, T2 и T3, соответственно. Содержание триглицеридов в печени мышей, получавших разные препараты тирзепатида, не различалось.

Концентрация триглицеридов в сыворотке крови мышей экспериментальных групп существенно не различалась. Холестерин сыворотки был повышен у всех мышей с индуцированным MS, но не различался у получавших тирзепатид и плацебо мышей, что служит маркёром безопасности ЛП (Рис. 15Б). Концентрация глюкозы у получавших тирзепатид мышей была ниже, чем у особей с MS, получавших плацебо, и не различалась в зависимости от использованного препарата

тирзепатида (Рис. 17В). Таким образом, ЛП тирзепатида продемонстрировали выраженную эффективность в нормализации почечного стеатоза и гипергликемии наряду с хорошим профилем безопасности по содержанию липидов крови, что говорит в пользу того, что тирзепатид совместим с приёмом гипохолестеринемических препаратов.

Дополнительно, для оценки токсического действия тирзепатида на печень в сыворотке мышей исследовали концентрацию АЛТ и АСТ. Значимого влияния MS и тирзепатида на эти показатели обнаружено не было.

Влияние препаратов тирзепатида на гематологические показатели

По результатам исследования была обнаружена значимая разница между контрольной и экспериментальными группами в содержании гемоглобина в эритроцитарной массе (Рис. 16).

Остальные гематологические показатели у животных разных групп значимо не различались.

Сравнительный анализ величины эффектов лекарственных препаратов

На рисунке 17 показаны величины эффектов исследуемых препаратов (Т1, Т2, Т3, ПС) в сравнении с контролем и группой нелеченого МС.

Для каждого из 53 параметров рассчитаны два типа сравнений:

1) по отношению к контролю (vs. Кон) — эффект препарата на здоровых животных (отражает воздействие на здоровый организм, потенциальные побочные эффекты);

2) по отношению к нелеченым животным с метаболическим синдромом (vs. МС), отражающий эффективность). Полная матрица данных содержала (53 параметра) × (4 группы: ПС, Т1, Т2, Т3) × (2 типа сравнения) = 424 значения d Коэна.

Величины коэффициентов были выбраны произвольно, отдавая приоритет эффективности (70%). Стоит отметить, что моделирование изменения CS при разных величинах весов для используемых при его вычислении показателей (с шагом 0.01) показало, что выбор препарата (Т1, Т2 или Т3) от величин весов не зависит.

Различия вычисленных метрик не достигали уровня статистической значимости по результатам одно- и многофакторного дисперсионного анализа. Результаты бутстрэп-анализа хорошо согласуются с результатами дисперсионного анализа (табл. 3).

В качестве альтернативного способа сравнения данных оценивали структуру эффектов препаратов (структуру величин d Коэна) на исследованные показатели. Кластеризация эффектов в двумерном пространстве (d vs. Кон, d vs. МС) показана на рисунке 18. Каждый из 53 параметров представляется точкой в двумерном пространстве координат (d_{vs_Con} , d_{vs_MS}). Алгоритм: случайный выбор 4 начальных центроидов, итеративное назначение точек ближайшему центроиду и пересчет центроидов как средних текущих кластеров до сходимости (параметры в R: $nstart=30$, $iter.max=100$, что обеспечивает глобальный оптимум).

При сравнении профилей эффектов в этом пространстве, а также по результатам топологического анализа матрицы эффектов и пространства трех метрик статистической разности между исследуемыми препаратами (Т1, Т2, Т3) и препаратом сравнения (ПС) выявлено не было.

Таким образом, по величине *in vivo* эффектов лекарственные препараты Тирзетта® и Мунджаро® биоэквивалентны.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящего исследования проведено комплексное сравнительное изучение эффективности трех серий воспроизведенного препарата Тирзетта® (Т1, Т2, Т3) и референтного

препарата Мунджаро® (ПС) на модели МС у мышей. Исследование охватывало широкий спектр показателей энергетического метаболизма, морфофункциональных параметров и биохимических характеристик.

Наиболее выраженным эффектом всех препаратов тирзепатида являлось значительное снижение МТ [8–10]. Динамика изменения МТ показала прогрессивное снижение, начинающееся уже с первого дня введения препаратов. К 18 дню эксперимента снижение МТ составило $25,9 \pm 1,1\%$ для препарата Мунджаро®, и до $28,2 \pm 1,1\%$ для препарата Тирзетта®. Важно отметить, что снижение МТ было опосредовано активацией липолиза и потерей жировой массы без признаков истощения или нарушения общего состояния животных, что свидетельствует о естественном физиологическом характере данного процесса. Такой механизм действия является уникальной особенностью тирзепатида в сравнении с агонистами ГПП-1, для которых характерно выраженное снижение мышечной массы, что требует корректировки пищевого рациона и повышения физической активности [8–10].

Результаты анализа пищевого поведения позволили выявить, что снижение МТ обусловлено существенным уменьшением потребления как основного корма, так и фруктозного сиропа. Данные изменения наблюдались в равной степени для ЛП Тирзетта® и Мунджаро®.

Особую значимость имеют результаты непрямой калориметрии, которые дают полное представление о метаболических изменениях, лежащих в основе снижения МИ [11]. Потребление кислорода снизилось во всех группах, получавших тирзепатид: на $26 \pm 1\%$ для Мунджаро® и до $24 \pm 2\%$ у животных групп Тирзетта®.

Сходная динамика наблюдалась и для продукции углекислого газа. Наиболее информативным показателем было снижение дыхательного коэффициента с 0,73 в группе без лечения до 0,68–0,69 во всех группах лечения, что указывает на переключение энергетического метаболизма на липолиз [12]. Эти данные полностью коррелируют с уменьшением массы жировых депо: визуальная и инструментальная оценки показали существенное снижение накопления жира во всех исследованных локализациях у животных, получавших тирзепатид, по сравнению с группой нелеченого МС. Статистически значимые различия между препаратами Мунджаро® и Тирзетта® отсутствовали.

Комплексная оценка гликемического статуса с использованием различных методических подходов продемонстрировала высокую согласованность результатов. Прижизненные измерения концентрации глюкозы крови в динамике

выявили выраженный гипогликемический эффект всех препаратов тирзепатида с достижением нормогликемии к концу периода наблюдения. Стоит отметить, что на фоне приёма ЛП Тирзетта® гипогликемический эффект был более выражен. Снижение концентрации глюкозы составило $48\pm 3\%$ для Мунджаро® и $53\pm 4\%$ для Тирзетта®. Глюкозотолерантный тест продемонстрировал значительное улучшение переносимости глюкозы во всех группах, получавших тирзепатид, с нормализацией кинетики утилизации глюкозы. Площадь под кривой концентрации глюкозы была сопоставима для Мунджаро® и Тирзетта®. Тест чувствительности к инсулину выявил восстановление инсулиновой толерантности в равной степени для Мунджаро® и Тирзетта®. Терминальные измерения концентрации глюкозы полностью подтвердили данные прижизненного мониторинга, показав снижение гликемии во всех группах лечения без межгрупповых различий.

Биохимический анализ ткани печени выявил выраженное гиполлипидемическое действие всех препаратов тирзепатида. Концентрация триглицеридов снизилась с $5,66\pm 0,23$ до $4,54\pm 0,22$ ммоль/г в случае Мунджаро® и до $4,55\pm 0,19$ ммоль/г в случае Тирзетта®, что свидетельствует о коррекции печёночного стеатоза. Активность печёночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) оставалась в пределах физиологической нормы во всех группах лечения, подтверждая отсутствие гепатотоксических эффектов и хорошую переносимость всех исследованных препаратов.

Гематологические показатели не выявили значимых изменений ни в одной из групп, получавших тирзепатид. Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит оставались в пределах референтных значений, что подтверждает отсутствие системных токсических эффектов и хорошую переносимость всех исследованных препаратов. Наши данные подтверждаются рядом доклинических исследований тирзепатида, в которых, помимо снижения массы тела, наблюдается положительная динамика в увеличении толерантности к глюкозе [13, 14]

Морфометрический анализ внутренних органов показал, что изменения их абсолютной массы были обусловлены преимущественно снижением жировой ткани [15, 16], а не прямым воздействием препаратов на органы.

В исследовании J.O.A. Bittencourt и соавт. (2025) также изучался терапевтический потенциал тирзепатида на мышинной модели, сочетающей ожирение и сахарный диабет 2 типа [17]. Для 4 сформированных групп в течение 12 недель была прописана диета с высоким содержанием жиров и сахарозы. Терапия животных заключалась

во введении тирзепатида (10 нмоль/кг/сут) в течение 4 недель. У мышей 2 испытываемых групп (ожирение+СД2) МТ увеличилась в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. Тирзепатид нормализовал МТ и снижал относительную МТ на 25%. Гистологический и молекулярный анализы показали, что тирзепатид обращал вспять процесс отбеливания бурой жировой ткани, восстанавливал морфологию мультифокулярных адипоцитов и увеличивал экспрессию ключевых термогенных маркёров. Также подтверждением этого является и другое исследование T. Ma и соавт. (2025) на летучих мышах, в котором авторы сравнивали действие семаглутида, тирзепатида и физиологического раствора. Оба исследуемых препарата проявили схожие эффекты — установлено, что и семаглутид и тирзепатид повышали чувствительность к инсулину, улучшали обмен веществ и способствовали снижению веса [18].

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность ЛП Тирзетта® и Мунджаро® в коррекции основных проявлений МС. Механизм действия включает снижение аппетита и потребления пищи, активацию липолиза с переключением энергетического метаболизма на окисление жиров, улучшение гликемического контроля и инсулиновой чувствительности, нормализацию липидного профиля [19, 20]. Наблюдаемые эффекты проявлялись в равной степени для препаратов Тирзетта® и Мунджаро®, что свидетельствует о их биоэквивалентности.

Ранее мы показали эквивалентность физико-химических свойств и биологической активности Тирзетта® и Мунджаро® [5]. Стоит отметить, что по результатам проведённого исследования физико-химических свойств ЛП Тирзетта® содержит в 4,2 раза меньше примесей, чем Мунджаро®, что говорит в пользу большей безопасности Тирзетта®. Необходимо учитывать, что лечение СД 2 типа и ожирения носит длительный характер. Более того, приём таких препаратов может стать пожизненным [21]. При этом органические примеси, такие как фенол и бензиловый спирт, способны накапливаться в организме на фоне долгосрочной терапии, что может привести к токсичности [22].

В результате дополнительного анализа интегральных величин эффекта (d Коэна), выполненного по всей совокупности параметров, получена агрегированная оценка на базе композитного индекса, включающего параметры эффективности, безопасности и селективности, что позволило не только количественно сопоставить структурную близость профилей, но и выявить характерные различия на уровне эффектов, не видимых при традиционной проверке на

значимость. Сравнение величин эффектов препаратов позволяет количественно оценить терапевтическую эффективность, безопасность и дозозависимость в условиях целевого организма. Метрики RE (относительная эффективность), SS (оценка безопасности), Sel (селективность) и CS (композитный балл), рассчитанные на основе d Коэна, предоставляют стандартизованную многофакторную оценку препаратов в исследованиях *in vivo*. Они позволяют ранжировать соединения по комбинации терапевтических эффектов, токсичности и специфичности [23].

Такой подход решает проблему субъективности при сравнении эффектов препаратов, переводя различия в универсальную шкалу стандартных отклонений [24]. Это особенно актуально в *in vivo* исследованиях, где аналиты (например, рост опухоли или биомаркёры) имеют разные единицы измерения и дисперсии. Без стандартизации *p*-value показывает только статистическую значимость, без учета величины эффекта. Так, препарат может быть значимо лучше по одному из критериев, но на практике эта разность, хоть и статистически достоверна, но все же мала и не имеет терапевтической пользы [24, 25]. При анализе величин эффектов ЛП Тирзетта® и Мунджаро® оказались эквиваленты — различия по величинам эффектов не достигали статистической значимости (MANOVA $p=0,977$; бутстрэп-анализ $p > 0,05$).

Ограничения исследования

Несмотря на то, что использование множественных методологических подходов обеспечивает высокую степень достоверности результатов проведённого исследования, необходимо отметить ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Так экспериментальные животные модели имеют видовые особенности метаболизма, которые могут влиять на фармакокинетические и

фармакодинамические параметры препаратов [26]. Вместе с тем комбинация методов *in vitro*, *in vivo* и физико-химического анализа обеспечивает всестороннюю характеристику препаратов и высокую надежность выводов о биоэквивалентности ЛП, отвечающих современным регуляторным требованиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённого комплексного исследования установлено, что лекарственный препарат Тирзетта® (производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) по всем изученным показателям эффективности и безопасности не отличаются от референтного препарата Мунджаро® (производитель «Эли Лилли», США). Вместе с тем, препараты продемонстрировали благоприятный профиль безопасности без признаков токсических эффектов. Статистически значимых различий между сериями ЛП Тирзетта® также не выявлено. Все исследуемые препараты продемонстрировали сопоставимое гипофагическое действие со снижением массы тела на 26–28%, выраженные гипогликемические свойства с уменьшением концентрации глюкозы крови на 48–53%, положительное влияние на липидный обмен, улучшение показателей глюкозотолерантности и инсулиновой чувствительности. Тирзепатид способствовал липолизу и преимущественному снижению жировой массы тела, что подтверждает его целевую эффективность. Такое селективное уменьшение липидного компонента особенно важно для физиологичного похудения, минимизирует риск саркопении и сохраняет функциональную мышечную ткань — ключевой фактор долгосрочного метаболического улучшения и качества жизни.

Таким образом, ЛП Тирзетта® может рассматриваться как терапевтический аналог ЛП Мунджаро®.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено 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

Щербакова В.С., Заславская К.Я., Белый П.А. — определение концепции, сбор и анализ данных, пересмотр и редактирование текста статьи; Андреев-Андриевский А.А., Другова С.В., Машкин М.А. — определение концепции, проведение исследования, анализ данных, визуализация; Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Щербакова Л.И., Дьякова И.Н., Подлесная П.А., Казаишвили Ю.Г. — определение концепции, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно 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

- GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet*. – 2025. – Vol. 405, No. 10481. – P. 813–838. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1. Erratum in: *Lancet*. – 2025. – Vol. 406, No. 10505. – P. 810. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01722-2
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364. EDN: VNBUBI
- Трошина Е.А., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Маркова Т.Н., Романцова Т.И., Мазурина Н.В., Котешкова О.М. Персонализированный подход к терапии ожирения на основе доказательных данных и клинических алгоритмов: семаглутид или тирзепатид // *Проблемы Эндокринологии*. – 2025. – Т. 71, № 5. – С. 19–30. DOI: 10.14341/probl13677 EDN: TXGMRM
- Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида // *FOCUS Эндокринология*. – 2025. – Т. 6, № 3. – С. 12–23. DOI: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-03 EDN: YGHPTL
- Макаревич П.И., Александрюшкина Н.А., Подлесная П.А., Казаишвили Ю.Г., Белый П.А., Заславская К.Я., Таганов А.В., Дьякова И.Н., Щербакова Л.И., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Щербакова В.С. Оценка физико-химических свойств и биологической активности лекарственных препаратов на основе тирзепатида // *Фармация и фармакология*. – 2025. – Т. 13, № 6. – С. 529–546. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-529-546 EDN: LSUGEN
- Syed Y.Y. Tirzepatide: First Approval // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82, No. 11. – P. 1213–1220. DOI: 10.1007/s40265-022-01746-8
- Ard J., Lee C.J., Gudzone K., Addison B., Lingvay I., Cao D., Mast C.J., Stefanski A., Falcon B., Mojdam D. Weight reduction over time in tirzepatide-treated participants by early weight loss response: Post hoc analysis in SURMOUNT-1 // *Diabetes Obes Metab*. – 2025. – Vol. 27, No. 9. – P. 5064–5071. DOI: 10.1111/dom.16554
- Coskun T., Sloop K.W., Loghin C., Alsina-Fernandez J., Urva S., Bokvist K.B., Cui X., Briere D.A., Cabrera O., Roell W.C., Kuchibhotla U., Moyers J.S., Benson C.T., Gimeno R.E., D'Alessio D.A., Haupt A. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept // *Mol Metab*. – 2018. – Vol. 18. – P. 3–14. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
- Jensen T.L., Brønden A., Karstoft K., Sonne D.P., Christensen M.B. The Body weight Reducing Effects of Tirzepatide in People with and without Type 2 Diabetes: A Review on Efficacy and Adverse Effects // *Patient Prefer Adherence*. – 2024. – Vol. 18. – P. 373–382. DOI: 10.2147/PPA.S419304
- Романцова Т.И. Тирзепатид: унимолекулярная полифармакология для лечения ожирения // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 50–64. DOI: 10.33029/2304-9529-2025-14-3-50-64 EDN: KEUZZU
- Herman R., Jensterle M., Horvat S., Lezaic L., Snoj Z., Pusnik I., Goricar K., Cör A., Pusnik L., Mlacnik V., Hanzelic L., Janez A. Effect of tirzepatide-induced weight loss on adipose tissue in obesity: rationale and design of the randomized placebo-controlled Tirzepatide Brown and Beige Adipose Tissue Activation (TABFAT) trial // *Trials*. – 2025. – Vol. 26, No. 1. – P. 300. DOI: 10.1186/s13063-025-09045-9
- Lorza-Gil E., Strauss O.D., Ziegler E., Kansy K., Katschke M.T., Rahimi G., Neuscheler D., Sandforth L., Sandforth A., Sancar G., Kaufmann B., Hartmann D., Singer S., Mihaljevic A.L., Jumpertz-von Schwartzberg R., Sbierski-Kind J., Müller T.D., Birkenfeld AL., Gerst F. Incretin-responsive human pancreatic adipose tissue organoids: A functional model for fatty pancreas research // *Mol Metab*. – 2025. – Vol. 91. – P. 102067. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.102067
- Borner T., Pataro A.M., Doebley S.A., Furst C.D., White A.D., Gao S.X., Chow A., Sanchez-Navarro M.J., Ghidewon M.Y., Halas J.G., Mohiby A.Z., Willard F.S., Grill H.J., Ai M., Samms R.J., Hayes M.R., De Jonghe B.C. Hypophagia and body weight loss by tirzepatide are accompanied by fewer GI adverse events compared to semaglutide in preclinical models // *Sci Adv*. – 2025. – Vol. 11, No. 25. – P. eadu1589. DOI: 10.1126/sciadv.adu1589
- Baumer-Harrison C., Aldaghma D., White A.D., Applebey S.V., Pataro A.M., Mohiby A.Z., Alonso B., Xiao A.G., O'Farrell L.S., Qian Y., Coskun T., Coghlan M.P., Willard F.S., Ai M., Sloop K.W., Doyle R.P., Borner T., De Jonghe B.C., Hayes M.R. GLP-1R biased cAMP agonism maintains glycemic control with reduced malaise and emesis in preclinical mammalian models // *Diabetes Obes Metab*. – 2026. – Vol. 28, No. 3. – P. 2317–2328. DOI: 10.1111/dom.70427
- Berton M., Bettonte S., Stader F., Battagay M., Marzolini C. Repository Describing the Anatomical, Physiological, and Biological Changes in an Obese Population to Inform Physiologically Based Pharmacokinetic Models // *Clin Pharmacokinet*. – 2022. – Vol. 61, No. 9. – P. 1251–1270. DOI: 10.1007/s40262-022-01132-3
- Herman R., Jensterle M., Horvat S., Lezaic L., Snoj Z., Pusnik I., Goricar K., Cör A., Pusnik L., Mlacnik V., Hanzelic L., Janez A. Effect of tirzepatide-induced weight loss on adipose tissue in obesity: rationale and design of the randomized placebo-controlled Tirzepatide Brown and Beige Adipose Tissue Activation (TABFAT) trial // *Trials*. – 2025. – Vol. 26, No. 1. – P. 300. DOI: 10.1186/s13063-025-09045-9
- Bittencourt J.O.A., Marcondes-de-Castro I.A., Marinho T.S., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Tirzepatide counteracts brown adipose tissue whitening, inflammation, and mitochondrial dysfunction in estrogen-deficient obese diabetic mice // *Life Sci*. – 2026. – Vol. 386. – P. 124155. DOI: 10.1016/j.lfs.2025.124155
- Ma T., Song F., Pan Y., He Y., Cao X., Zhang Y., Song G., Ren L. Distinct effects of semaglutide and tirzepatide on metabolic and inflammatory gene expression in brown adipose tissue of mice fed a high-fat, high-fructose diet // *Front Nutr*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1659233. DOI: 10.3389/fnut.2025.1659233
- Papakonstantinou I., Tsioufis K., Katsi V. Spotlight on the Mechanism of Action of Semaglutide // *Curr Issues Mol Biol*. – 2024. – Vol. 46, No. 12. – P. 14514–14541. DOI: 10.3390/cimb46120872
- Martins F.F., Marinho T.S., Cardoso L.E.M., Barbosa-

- da-Silva S., Souza-Mello V., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Semaglutide (GLP-1 receptor agonist) stimulates browning on subcutaneous fat adipocytes and mitigates inflammation and endoplasmic reticulum stress in visceral fat adipocytes of obese mice // *Cell Biochem Funct.* – 2022. – Vol. 40, No. 8. – P. 903–913. DOI: 10.1002/cbf.3751
21. Смирнова О.М. Современные принципы лечения сахарного диабета 2 типа // *PMЖ.* – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 74–76. EDN: PZMHCD
 22. Toxicological Profile for Phenol. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2008, HEALTH EFFECTS.
 23. Smalheiser N.R., Graetz E.E., Yu Z., Wang J. Effect size, sample size and power of forced swim test assays in mice: Guidelines for investigators to optimize reproducibility // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No. 2. – P. e0243668. DOI: 10.1371/journal.pone.0243668
 24. Goldberg T.E., Lee S., Devanand D.P., Schneider L.S. Comparison of relative change with effect size metrics in Alzheimer's disease clinical trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2023. – Vol. 95, No. 1. – P. 2–7. DOI: 10.1136/jnnp-2023-331941
 25. McGough J.J., Faraone S.V. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont).* – 2009. – Vol. 6, No. 10. – P. 21–29.
 26. Васильев А.Н. Качественные доклинические исследования — необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2012. – Т. 57, № 1-2. – С. 41–49. EDN: QCRZIE

АВТОРЫ

Андреев-Андриевский 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@imbp.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

Другова Софья Владимировна — научный сотрудник лаборатории фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН. E-mail: sofyadrugova@gmail.com

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

Нарижняк Андрей Андреевич — студент 5 курса стоматологического факультета, ПМФИ — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0000-6760-4536. E-mail: narizhnyak69@mail.ru

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

Щербакова Лариса Ивановна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой химии ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7806-2805. E-mail: shcherbakovali@mail.ru

Дьякова Ирина Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и физиологии, и.о. декана факультета последипломного образования ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-9522-7605. E-mail: irochkadyakova@mail.ru

Подлесная Полина Алексеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2312-5546. E-mail: polina.pod@yandex.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

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

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