

Оценка влияния агониста рецепторов инкретиннов на показатели липидного и углеводного обмена при экспериментальной хронической гиперлипидемии у крыс

Николай Сергеевич Деданишвили, Сарнг Саналович Пюрвеев,
Екатерина Геннадьевна Батоцыренова, Вадим Анатольевич Кашуро,
Андрей Глебович Васильев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Васильев А.Г. Оценка влияния агониста рецепторов инкретиннов на показатели липидного и углеводного обмена при экспериментальной хронической гиперлипидемии у крыс. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):15–24.

Поступила: 20.02.2026

Одобрена: 20.04.2026

Принята к печати: 20.05.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Нарушения липидного обмена — один из ключевых факторов развития атеросклероза, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. В последние годы особый интерес вызывают препараты инкретинного ряда, оказывающие не только антигипергликемическое, но и выраженное метаболическое действие. Тирзепатид, являющийся двойным агонистом рецепторов глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), продемонстрировал способность улучшать показатели липидного и углеводного обмена в клинических исследованиях, однако его эффекты в условиях экспериментальной хронической гиперлипидемии изучены недостаточно. **Цель исследования** — оценить влияние тирзепатида на показатели липидного и углеводного обмена у крыс с экспериментальной хронической гиперлипидемией, индуцированной высокожировой высокохолестериновой диетой. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс линии Wistar (n=24). Хроническую гиперлипидемию моделировали путем назначения высокожировой высокохолестериновой диеты в течение 4 недель. Животные были распределены на пять групп: интактный контроль, группа гиперхолестериновой диеты, а также группы гиперхолестериновой диеты в сочетании с тирзепатидом. Тирзепатид вводили подкожно в дозе 0,30 мг/кг один раз в сутки в течение последних 7 дней эксперимента на фоне продолжающегося потребления гиперхолестериновой диеты. В сыворотке крови определяли концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы ферментативно-колориметрическим методом. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** У животных, получавших высокожировую высокохолестериновую диету, выявлены выраженные метаболические нарушения, проявлявшиеся повышением концентрации общего холестерина в 3,7 раза ($3,741 \pm 0,382$ против $0,999 \pm 0,123$ ммоль/л; $p < 0,0001$), триацилглицеридов в

✉ Николай Сергеевич Деданишвили. E-mail: votrenicolas@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026



2,8 раза ($2,275 \pm 0,115$ против $0,804 \pm 0,096$ ммоль/л; $p < 0,0001$) и глюкозы на 38,7% ($7,20 \pm 0,24$ против $5,19 \pm 0,47$ ммоль/л; $p = 0,0019$) по сравнению с интактным контролем. Введение тирзепатида сопровождалось достоверным снижением концентрации общего холестерина до $2,548 \pm 0,141$ ммоль/л ($-31,9\%$; $p = 0,0109$), триацилглицеридов до $1,174 \pm 0,069$ ммоль/л ($-48,4\%$; $p < 0,0001$) и глюкозы до $5,653 \pm 0,096$ ммоль/л ($-21,4\%$; $p < 0,0001$) относительно животных группы гиперхолестериновой диеты. Наиболее выраженный эффект тирзепатида наблюдался в отношении снижения уровня триацилглицеридов. **Выводы.** Четырехнедельное применение высокожировой высокохолестериновой диеты приводит к формированию экспериментальной хронической гиперлипидемии с нарушениями липидного и углеводного обмена. Семидневное введение тирзепатида при продолжающемся потреблении гиперхолестериновой диеты достоверно улучшило метаболические показатели, снизило концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы в сыворотке крови. Полученные данные подтверждают перспективность двойных агонистов рецепторов GIP/GLP-1 для коррекции метаболических нарушений, ассоциированных с хронической гиперлипидемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая гиперлипидемия, высокожировая высокохолестериновая диета, тирзепатид, GLP-1, GIP, общий холестерин, триацилглицериды, глюкоза

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.



Evaluation of the influence of an incretinous receptor agonist on lipid and carbohydrate metabolism indicators in experimental chronic hyperlipidemia in rats

Nikolay S. Dedanishvili, Sarng S. Pyurveev, Ekaterina G. Batotsyrenova, Vadim A. Kashuro, Andrey G. Vasiliev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Vasiliev A.G. Evaluation of the influence of an incretinous receptor agonist on lipid and carbohydrate metabolism indicators in experimental chronic hyperlipidemia in rats. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):15–24. (In Russ.).

Received: 20.01.2026

Revised: 20.04.2026

Accepted: 20.05.2026

ABSTRACT. Introduction. Lipid metabolism disorders are key factors in the development of atherosclerosis, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Incretin-based drugs, which possess not only antihyperglycemic but also pronounced metabolic effects, have attracted particular interest in recent years. Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, has demonstrated the ability to improve lipid and carbohydrate metabolism in clinical studies; however, its effects in experimental chronic hyperlipidemia have not been adequately studied. **Aim of the study:** to evaluate the effects of tirzepatide on lipid and carbohydrate metabolism in rats with experimental chronic hyperlipidemia induced by a high-fat, high-cholesterol diet. **Materials and methods.** The study was performed on mature male Wistar rats ($n=24$). Chronic hyperlipidemia was modeled by administering a high-fat, high-cholesterol diet for 4 weeks. Animals were divided into five groups: intact control, a hypercholesterol diet, and a hypercholesterol diet combined with tirzepatide. Tirzepatide was administered subcutaneously at a dose of 0.30 mg/kg once daily during the final 7 days of the experiment while the animals continued to consume the high-cholesterol diet. Serum total cholesterol, triacylglycerols, and glucose concentrations were determined using an enzymatic colorimetric method. Statistical data processing was performed using GraphPad Prism 10.0. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In animals fed a high-fat, high-cholesterol diet, the development of pronounced metabolic disorders was revealed, manifested by an increase in the concentration of total cholesterol by 3.7 times (3.741 ± 0.382 versus 0.999 ± 0.123 mmol/l; $p < 0.0001$), triacylglycerols by 2.8 times (2.275 ± 0.115 versus 0.804 ± 0.096 mmol/l; $p < 0.0001$) and glucose by 38.7% (7.20 ± 0.24 versus 5.19 ± 0.47 mmol/l; $p = 0.0019$) compared to the intact control. Administration of tirzepatide resulted in a significant reduction in total cholesterol to 2.548 ± 0.141 mmol/L (-31.9% ; $p = 0.0109$), triacylglycerols to 1.174 ± 0.069 mmol/L (-48.4% ; $p < 0.0001$), and glucose to 5.653 ± 0.096 mmol/L (-21.4% ; $p < 0.0001$) relative to animals on the hypercholesterol diet. The most pronounced effect of tirzepatide was observed in reducing triacylglycerol levels. **Conclusions.** Four weeks of high-fat, high-cholesterol diet resulted in experimental chronic hyperlipidemia, accompanied by lipid and carbohydrate metabolism disorders. Seven-day administration of tirzepatide during continued consumption of a high-fat, high-cholesterol diet significantly improved metabolic parameters, reducing serum concentrations of total cholesterol, triacylglycerols, and glucose. These data support the potential of dual GIP/GLP-1 receptor agonists for the correction of metabolic disorders associated with chronic hyperlipidemia.

KEYWORDS: chronic hyperlipidemia, high-fat, high-cholesterol diet, tirzepatide, GLP-1, GIP, total cholesterol, triacylglycerols, glucose

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Nikolay S. Dedanishvili. E-mail: votrenicolas@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения липидного обмена являются одной из ведущих причин развития атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, остающихся основной причиной смертности во всем мире. Хроническая дислипидемия характеризуется повышением концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и атерогенных липопротеинов, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и нарушением углеводного обмена. Сочетание гиперлипидемии и инсулинорезистентности рассматривают как ключевое звено патогенеза метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [1, 2].

Для изучения механизмов развития дислипидемии и поиска новых подходов к ее фармакологической коррекции широко применяют экспериментальные модели, основанные на использовании высокожировых и высокохолестериновых диет. Длительное введение животным рациона, содержащего повышенное количество холестерина, хеновой кислоты и насыщенных жиров, позволяет воспроизвести увеличение концентрации общего холестерина и триацилглицеридов в сыворотке крови, а также развитие морфофункциональных изменений печени и сосудистой стенки, сходных с таковыми при метаболических нарушениях у человека [3–5].

В последние годы значительный интерес исследователей привлекают препараты, воздействующие на инкретиновую систему. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) первоначально были разработаны для лечения сахарного диабета 2-го типа благодаря способности усиливать глюкозозависимую секрецию инсулина, подавлять высвобождение глюкагона и замедлять эвакуацию содержимого желудка. Однако накопленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что их терапевтический потенциал выходит далеко за пределы контроля гликемии [6].

Применение эксенатида и семаглутида сопровождается снижением концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триацилглицеридов, а также улучшением показателей инсулинорезистентности и массы тела [7, 8]. Предполагают, что данные эффекты могут быть обусловлены не только уменьшением потребления пищи и снижением массы жировой ткани, но и прямым влиянием на

печеночный липидный обмен посредством регуляции активности ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктаза), экспрессии SREBP-1c (sterol regulatory element-binding proteins) и белков, участвующих в транспорте холестерина [9].

Особое внимание в настоящее время уделяют тирзепатиду — первому представителю класса двойных агонистов рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) и GLP-1. Согласно результатам клинических исследований и метаанализов, тирзепатид способствует выраженному улучшению липидного профиля, снижая уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триацилглицеридов, одновременно благоприятно влияет на показатели углеводного обмена и массу тела [10–12]. Несмотря на активно накапливающиеся клинические данные, сравнительная оценка эффектов различных агонистов рецепторов инкретинов в условиях экспериментальной хронической гиперлипидемии недостаточно изучена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку влияния эксенатида, семаглутида и тирзепатида на показатели липидного и углеводного обмена у крыс с экспериментальной хронической гиперлипидемией, индуцированной высокожировой высокохолестериновой диетой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные. Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 220–260 г, полученных из сертифицированного питомника лабораторных животных «Рапполово». Животных содержали в условиях вивария при температуре воздуха 22 ± 2 °C, относительной влажности 50–60% и режиме освещения 12:12 ч (свет/темнота), обеспечивая свободный доступ к воде и корму. Перед началом эксперимента крысы проходили 7-дневный период акклиматизации.

Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS № 123, 1986), Директивы Европейского парламента 2010/63/EU и действующих национальных нормативных



документов, регламентирующих работу с лабораторными животными [13].

Моделирование хронической гиперлипидемии. Хроническую гиперлипидемию индуцировали путем поддержания высокожировой высокохолестериновой диеты в течение 4 недель. Диета содержала 45% энергетической ценности за счет животного жира, 2,5% холестерина (Sigma-Aldrich, США) и 0,5% холевой кислоты (Sigma-Aldrich, США), способствующей повышению абсорбции холестерина в желудочно-кишечном тракте. Состав экспериментальной диеты (в расчете на 1 кг корма) включал: гранулированный корм — 750 г, свиной жир — 450 г, подсолнечное масло — 100 г, сухое молоко — 500 г, пищевой холестерин — 87 г и воду — 100 г. За период эксперимента одна крыса потребляла в среднем около 2000 г корма с повышенным содержанием холестерина.

Экспериментальный дизайн. Животные были случайным образом распределены на три группы по 8 животных в каждой: 1-я группа — интактный контроль, в которой животные получали стандартный рацион и эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида; 2-я группа — животные с экспериментальной хронической гиперхолестеринемией (ГХС), получавшие высокожировую высокохолестериновую диету в течение 4 недель; 3-я группа — ГХС + тирзепатид. После формирования модели ГХС животным 3-й группы на фоне высокожировой диеты в течение последних 7 суток эксперимента вводили исследуемые препараты.

Фармакологические вещества. Тирзепатид применяли подкожно в дозе 0,30 мг/кг один раз в сутки. Животные контрольной группы и группы ГХС получали эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида.

Забор биологического материала. На 30-е сутки эксперимента после ночного голодания (12 ч) животных выводили из опыта методом быстрой декапитации под кратковременной ингаляционной анестезией. Кровь собирали в пробирки без антикоагулянта и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут для получения сыворотки. Образцы хранили при температуре -80°C до проведения биохимических исследований.

Биохимические исследования. В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина, триацилглицеридов и глю-

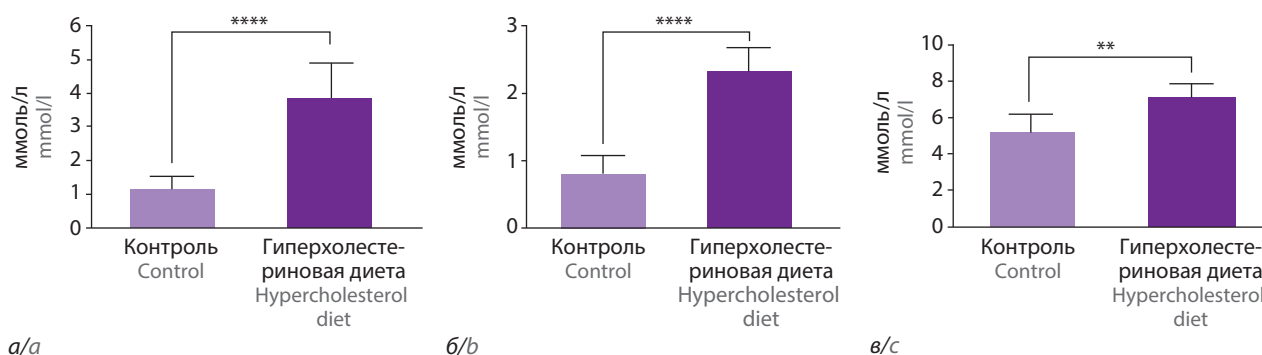
козы ферментативно-колориметрическим методом с помощью стандартных диагностических наборов в соответствии с инструкциями производителя. Оптическую плотность измеряли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology Inc., США). Концентрации исследуемых показателей рассчитывали автоматически по калибровочным кривым и выражали в ммоль/л.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism версии 10.0 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm \text{SEM}$). Для определения различий между группами «Контроль» и «ГХС-диета», а также между группами «ГХС-диета» и «ГХС + тирзепатид» применяли двусторонний непарный t-критерий Стьюдента. Величину эффекта оценивали с применением коэффициента η^2 (eta-squared). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, получавших высокожировую высокохолестериновую диету, отмечены выраженные нарушения липидного и углеводного обмена по сравнению с интактными крысами. Так, концентрация общего холестерина (рис. 1, а) увеличивалась с $0,999 \pm 0,123$ ммоль/л в контрольной группе до $3,741 \pm 0,382$ ммоль/л у животных группы ГХС-диеты, то есть была приблизительно в 3,7 раза больше относительно контроля ($t=6,838$; $df=14$; $p < 0,0001$; $\eta^2=0,770$). Одновременно у животных группы ГХС-диеты наблюдалось выраженное повышение концентрации триацилглицеридов (рис. 1, б). Средний уровень данного показателя возрастал с $0,804 \pm 0,096$ ммоль/л у интактных животных до $2,275 \pm 0,115$ ммоль/л, что соответствовало увеличению примерно в 2,8 раза ($t=9,832$; $df=14$; $p < 0,0001$; $\eta^2=0,874$).

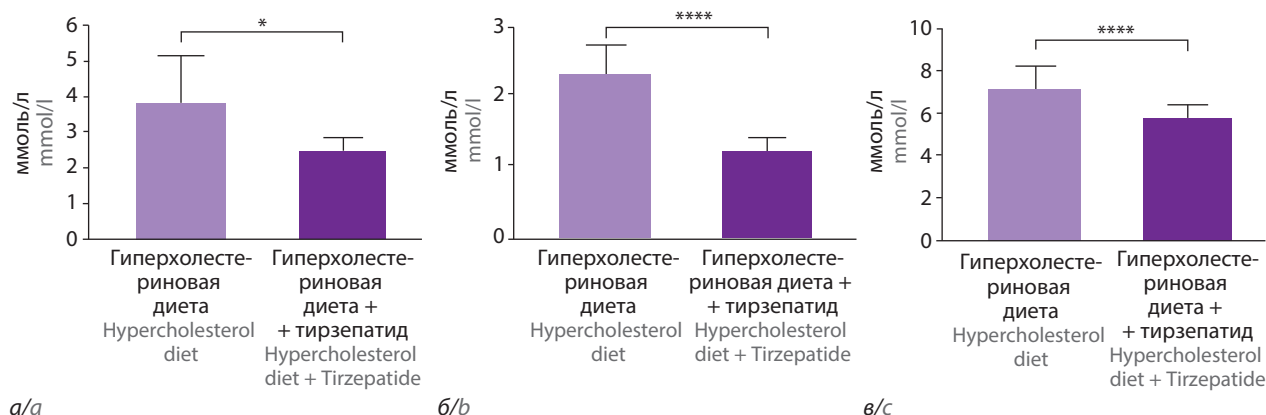
Наряду с изменениями липидного профиля у животных, получавших ГХС-диету, отмечалось статистически значимое повышение концентрации глюкозы (рис. 1, в) в сыворотке крови. Средний уровень глюкозы увеличивался с $5,19 \pm 0,47$ ммоль/л в контрольной группе до



Данные представлены как среднее $\pm$ SEM. Статистическая значимость: ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ (t-тест).
Data are presented as mean $\pm$ SEM. Statistical significance: ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ (t-test).

Рис. 1. Влияние высокожировой высокохолестериновой диеты на показатели липидного и углеводного обмена у крыс: а — уровень общего холестерина; б — уровень триацилглицеридов; в — уровень глюкозы (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 1. Effects of a high-fat, high-cholesterol diet on lipid and glucose metabolism parameters in rats: а — total cholesterol level; б — triglycerides levels; в — glucose level (the figure prepared by the authors)



Данные представлены как среднее значение $\pm$ SEM. Статистическая значимость: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$ (t-тест)
Data are presented as mean $\pm$ SEM. Statistical significance: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$ (t-test)

Рис. 2. Влияние тирзепатида на показатели липидного и углеводного обмена у крыс с экспериментальной хронической гиперлипидемией: а — уровень общего холестерина; б — уровень триацилглицеридов; в — уровень глюкозы (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 2. Effects of tirzepatide on lipid and glucose metabolism parameters in rats with experimental chronic hyperlipidemia: а — total cholesterol level; б — triglycerides levels; в — glucose level (the figure prepared by the authors)

$7,20 \pm 0,24$ ммоль/л, что было на 38,7% больше относительно интактных крыс ($t=3,811$; $df=14$; $p=0,0019$; $\eta^2=0,509$).

У животных с экспериментальной ГХС, получавших тирзепатид на фоне потребления высокожировой высокохолестериновой диеты, зарегистрировано достоверное улучшение показателей липидного и углеводного обмена по сравнению с крысами группы ГХС-диеты.

Так, концентрация общего холестерина (рис. 2, а) снижалась с $3,741 \pm 0,382$ до $2,548 \pm 0,141$ ммоль/л, что соответствовало уменьшению показателя на 31,9% ($t=2,933$; $df=14$; $p=0,0109$;

$\eta^2=0,381$). Уровень триацилглицеридов (рис. 2, б) уменьшался с $2,275 \pm 0,115$ до $1,174 \pm 0,069$ ммоль/л, что соответствовало снижению на 48,4% относительно животных, получавших только ГХС-диету ($t=8,201$; $df=14$; $p < 0,0001$; $\eta^2=0,828$). Одновременно наблюдалось достоверное снижение концентрации глюкозы (рис. 2, в) в сыворотке крови с $7,195 \pm 0,237$ до $5,653 \pm 0,096$ ммоль/л, что составило 21,4% ($t=6,043$; $df=14$; $p < 0,0001$; $\eta^2=0,723$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что четырехнедельное применение высо-

кожировой высокохолестериновой диеты сопровождалось формированием выраженных нарушений липидного и углеводного обмена у крыс. У животных группы ГХС-диеты отмечалось значительное повышение концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы по сравнению с интактным контролем. Эти изменения подтверждают адекватность использованной экспериментальной модели хронической гиперлипидемии, поскольку сочетанное увеличение показателей липидного профиля и гликемии отражает развитие комплексных метаболических нарушений, характерных для дислипидемии, инсулинорезистентности и ранних проявлений метаболического синдрома [14–16].

Выраженное повышение уровня общего холестерина и триацилглицеридов у животных, получавших ГХС-диету, согласуется с данными современных экспериментальных исследований, согласно которым высокожировой и высокохолестериновый рацион вызывает накопление липидов в сыворотке крови и печени, нарушает транспорт холестерина и способствует развитию метаболически неблагоприятного фенотипа [14, 15]. При этом умеренное, но статистически значимое повышение концентрации глюкозы у животных группы ГХС-диеты может отражать снижение чувствительности тканей к инсулину на фоне липотоксичности, увеличения поступления свободных жирных кислот и нарушения печеночного углеводного обмена.

Введение тирзепатида на фоне продолжающегося потребления высокожировой высокохолестериновой диеты приводило к достоверному уменьшению концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы. Наиболее выраженный эффект был зарегистрирован в отношении триацилглицеридов, уровень которых снижался почти вдвое по сравнению с группой ГХС-диеты. Данный результат имеет большое значение, поскольку гипертриацилглицеридемия является одним из ключевых компонентов атерогенной дислипидемии и тесно связана с инсулинорезистентностью, нарушением функции печени и повышенным сердечно-сосудистым риском.

Метаболические эффекты тирзепатида могут быть обусловлены его двойным агонизмом в отношении рецепторов GIP и GLP-1. Активация GLP-1-рецепторов способствует глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина, пода-

влению секреции глюкагона, снижению потребления пищи и улучшению контроля гликемии. В свою очередь, вовлечение GIP-сигналикации может дополнительно влиять на энергетический обмен, функцию жировой ткани и липидный профиль. Современные клинические и метааналитические данные подтверждают, что тирзепатид улучшает показатели углеводного обмена и благоприятно влияет на липидный профиль, включая уменьшение концентрации общего холестерина и триацилглицеридов [17–19].

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами современных работ, показывающих, что препараты инкретинового ряда оказывают не только антигипергликемическое, но и более широкое метаболическое действие. При этом снижение уровня триацилглицеридов и холестерина на фоне тирзепатида может быть вызвано не только уменьшением потребления пищи, но и изменением печеночного липидного обмена, снижением липогенеза, улучшением чувствительности тканей к инсулину и модуляцией обмена жирных кислот. Таким образом, тирзепатид в условиях экспериментальной хронической гиперлипидемии проявляет комплексное корригирующее действие, затрагивающее как липидный, так и углеводный обмен.

В настоящем исследовании оценивали только базовые биохимические показатели сыворотки крови: общий холестерин, триацилглицериды и глюкозу. Для более полной характеристики механизмов действия тирзепатида в дальнейшем целесообразно дополнительно изучить фракции липопротеинов, уровень инсулина, индекс инсулинорезистентности, активность ферментов, отражающих функциональное состояние печени, гистологическое строение тканей печени и экспрессию генов, связанных с липогенезом, β -окислением жирных кислот и инкретиновой сигнализацией.

Выводы

1. Четырехнедельное применение высокожировой высокохолестериновой диеты у крыс приводит к формированию экспериментальной хронической гиперлипидемии, проявляющейся значимым повышением концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы в сыворотке крови.

2. Семидневное введение тирзепатида на фоне сформированной хронической гиперли-

пидемии достоверно улучшает показатели липидного и углеводного обмена, снижая уровень общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы; наиболее выраженный эффект препарата отмечен в отношении триацилглицеридов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.С. Деданишвили — разработка дизайна исследования, проведение экспериментальной работы, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка первого варианта рукописи; С.С. Пюрвеев — концепция исследования, научное руководство работой, анализ и интерпретация результатов, редактирование и доработка рукописи; Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро — подготовка материалов к публикации; А.Г. Васильев — консультирование по методологии исследования, участие в интерпретации результатов, критическое редактирование рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами

(Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. N.S. Dedanishvili contributed to the study design, performed the experimental work, analyzed and interpreted the data, and prepared the first draft of the manuscript; S.S. Pyurveev conceived the study, supervised the research, participated in the analysis and interpretation of the results, and critically revised and edited the manuscript; E.G. Batotsyrenova, V.A. Kashuro contributed to the preparation of the materials for publication; A.G. Vasiliev provided methodological guidance, contributed to the interpretation of the findings, and critically revised the manuscript.

All authors made a significant contribution to the preparation of this article, participated in discussing its content, and read and approved the final version of the manuscript before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Generative AI. No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364–373. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>.
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592:524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
3. Кондратенко А.А., Прохорова Н.Д., Минченко А.А. и др. Морфофункциональное состояние печени крыс при моделировании жирового гепатоза и измененном тиреоидном статусе. *Российские биомедицинские исследования.* 2024;9(3):5–14. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.58.48.001>.
4. Деданишвили Н.С., Помигалова А.М., Баннова А.В. и др. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени. *Forcipe.* 2023;6(S2):1002–1003.
5. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. и др. Анторекс, новый антагонист рецепторов орексина, снижает компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе. *Медицинский альянс.* 2024;12(1):84–90. <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-84-90>.
6. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
7. Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Vasiliev A.G. et al. Evolution of the incretin system comprehension. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2026;17(1):74–84. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.18.57.008>.
8. Tóth L.I., Páll D., Czopf L. et al. Semaglutide improves lipid subfraction profiles in patients with type 2 diabetes



- mellitus. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5951. <https://doi.org/10.3390/ijms26125951>.
9. Gul U., Khan M.A., Ahmed M. et al. A comprehensive review of the role of GLP-1 agonists in cardiometabolic diseases. *Cureus.* 2024;16(12):e77675. <https://doi.org/10.7759/cureus.77675>.
10. Kanbay M., Copur S., Siritopol D. et al. Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(10):2803–2814. <https://doi.org/10.1111/dom.15186>.
11. Heise T., Mari A., DeVries J.H., Urva S., Li J. et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):418–429. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00085-7).
12. Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Лебедев А.А. и др. Антиаддитивный потенциал двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида в тесте на эмоциональное переживание, вызванное внутримозговой самостимуляцией. *Педиатр.* 2025;16(5):44–55. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.21.005>.
13. Бонитенко Е.Ю., Кашуро В.А., Башарин В.А. Вопросы моделирования в экспериментальной токсикологии и медицине. Биомодели нулевого порядка. *Медицина труда и промышленная экология.* 2022;62(11):718–732. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>.
14. Szudzik M., Mencil J., Bujak-Gizycka B. et al. Normal caloric intake with high-fat diet induces metabolic disturbances and adaptive changes in cholesterol metabolism in rats. *Sci Rep.* 2024;14:24193. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74193-y>.
15. Sidorova Y.S., Klyueva N.N., Okunevich I.V. et al. The influence of a high-cholesterol diet and forced physical activity on biomarkers of lipid metabolism and intestinal microbiota in Wistar rats. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5383. <https://doi.org/10.3390/ijms25105383>.
16. Bays H.E., Taub P.R., Epstein E. et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: a joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2024;18(2):e45–e102. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.01.003>.
17. Mahar M.U., Mahmud O., Ahmed S., Qureshi S.A., Kakar W.G., Fatima S.S. The effects of tirzepatide on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obes Metab Syndr.* 2024;33(4):348–359. <https://doi.org/10.7570/jomes24008>.
18. Mather K.J., Frias J.P., Nauck M.A. et al. Improvements in post-challenge lipid response following tirzepatide treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(4):1470–1479. <https://doi.org/10.1111/dom.15365>.
19. Hong I., Lee J., Kim S. et al. Effects of tirzepatide on low-density lipoprotein cholesterol levels in adults: a systematic review. *Cureus.* 2025;17:e390268. <https://doi.org/10.7759/cureus.390268>.

REFERENCES

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364–373. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>.
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592:524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
3. Kondratenko A.A., Prokhorova N.D., Minchenko A.A. et al. Morphofunctional state of the rat liver in experimental fatty hepatosis under altered thyroid status. *Russian Biomedical Research.* 2024;9(3):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.58.48.001>.
4. Dedanishvili N.S., Pomigalova A.M., Bannova A.V. et al. Comparative characteristics of fatty liver degeneration models. *Forcipe.* 2023;6(Suppl. 2):1002–1003. (In Russ.).
5. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. et al. Antorex, a novel orexin receptor antagonist, reduces compulsive overeating induced by early maternal separation in rats. *Medical Alliance.* 2024;12(1):84–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-84-90>.
6. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
7. Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Vasiliev A.G. et al. Evolution of the incretin system comprehension. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2026;17(1):74–84. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.18.57.008>.
8. Tóth L.I., Páll D., Czopf L. et al. Semaglutide improves lipid subfraction profiles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5951. <https://doi.org/10.3390/ijms26125951>.
9. Gul U., Khan M.A., Ahmed M. et al. A comprehensive review of the role of GLP-1 agonists in cardiometabolic diseases. *Cureus.* 2024;16(12):e77675. <https://doi.org/10.7759/cureus.77675>.
10. Kanbay M., Copur S., Siritopol D. et al. Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(10):2803–2814. <https://doi.org/10.1111/dom.15186>.
11. Heise T., Mari A., DeVries J.H., Urva S., Li J., Pratt E.J. et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and

- insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):418–429. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00085-7).
12. Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Lebedev A.A. et al. Anti-addictive potential of the dual incretin receptor agonist tirzepatide in the intracranial self-stimulation-induced emotional overeating test. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):44–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.21.005>.
 13. Bonitenko E.Y., Kashuro V.A., Basharin V.A. Modeling issues in experimental toxicology. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;62(11):718–732. (In Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>.
 14. Szudzik M., Mencil J., Bujak-Gizycka B. et al. Normal caloric intake with high-fat diet induces metabolic disturbances and adaptive changes in cholesterol metabolism in rats. *Sci Rep.* 2024;14:24193. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74193-y>.
 15. Sidorova Y.S., Klyueva N.N., Okunevich I.V. et al. The influence of a high-cholesterol diet and forced physical activity on biomarkers of lipid metabolism and intestinal microbiota in Wistar rats. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(10):5383. <https://doi.org/10.3390/ijms25105383>.
 16. Bays H.E., Taub P.R., Epstein E. et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: a joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2024;18(2):e45–e102. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.01.003>.
 17. Mahar M.U., Mahmud O., Ahmed S., Qureshi S.A., Kakar W.G., Fatima S.S. The effects of tirzepatide on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obes Metab Syndr.* 2024;33(4):348–359. <https://doi.org/10.7570/jomes24008>.
 18. Mather K.J., Frias J.P., Nauck M.A. et al. Improvements in post-challenge lipid response following tirzepatide treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(4):1470–1479. <https://doi.org/10.1111/dom.15365>.
 19. Hong I., Lee J., Kim S. et al. Effects of tirzepatide on low-density lipoprotein cholesterol levels in adults: a systematic review. *Cureus.* 2025;17:e390268. <https://doi.org/10.7759/cureus.390268>.

Об авторах

Николай Сергеевич Деданишвили — аспирант кафедры биологической химии. E-mail: votrenicolas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>; SPIN: 9472-0556

Сарнг Саналович Пюрвеев — к.м.н., доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, профессор кафедры биологической химии. E-mail: bkaterina2009@yandex; <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>; SPIN: 5800-7966

Вадим Анатольевич Кашуро — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологической химии. E-mail: kashro@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; SPIN: 3821-8062

Андрей Глебович Васильев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: avas7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7493-7619>; SPIN: 1985-4025

Authors' info

Nikolay S. Dedanishvili — Postgraduate Student, Dept. of Biological Chemistry. E-mail: votrenicolas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>; SPIN: 9472-0556

Sarnng S. Pyurveev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Dept. of Pathological Physiology with a course in Immunopathology. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Ekaterina G. Batotsyrenova — Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head, Dept. of General and Medicinal Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy; Professor, Dept. of Biological Chemistry. E-mail: bkaterina2009@yandex; <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>; SPIN: 5800-7966

Vadim A. Kashuro — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Dept. of Biological Chemistry. E-mail: kashro@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; SPIN: 3821-8062

Andrey G. Vasiliev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Dept. of Pathological Physiology with a Course in Immunopathology. E-mail: avas7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7493-7619>; SPIN: 1985-4025

