

Тюрина А. В., Курочкина Н. С., Ежов М. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия**Влияние семаглутида на массу тела, липидный состав крови и адипокиновый статус у пациентов с ожирением**

<i>Цель</i>	Оценка влияния терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) семаглутидом в динамике в течение 8 мес на антропометрические показатели, липидный состав крови и адипокиновый статус у пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД) 2-го типа.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 65 пациентов с ожирением, у 26 из них был СД 2-го типа. Всем участникам назначался семаглутид с титрацией дозы до 1 мг раз в неделю в течение 8 мес. До начала терапии и после ее окончания проводилась оценка антропометрических данных (масса тела, индекс массы тела, окружность талии), биохимических параметров (липидный состав крови, глюкоза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинин) и уровней адипокинов (лептин, адипонектин, резистин) методом иммунофлуоресцентного анализа.
<i>Результаты</i>	На фоне терапии семаглутидом зафиксировано статистически значимое снижение массы тела ($p<0,001$), индекса массы тела ($p<0,001$) и уменьшение окружности талии ($p<0,001$). В динамике отмечено улучшение липидного состава крови: снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ($p=0,001$), триглицеридов ($p<0,001$) и общего холестерина ($p=0,001$), а также повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности ($p<0,01$). Терапия оказала существенное влияние на адипокиновый статус: зафиксировано статистически значимое повышение концентрации антиатерогенного адипонектина ($p<0,001$) и снижение уровня лептина ($p<0,001$), что свидетельствует об улучшении метаболической функции жировой ткани. При этом достоверных изменений в уровне резистина не выявлено. Наряду с этим отмечено положительное влияние на маркеры функции печени и почек, проявившееся в снижении активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и уровня креатинина. В подгруппе пациентов с СД 2-го типа выявлено статистически значимое улучшение гликемии.
<i>Заключение</i>	Терапия семаглутидом в течение 8 мес у пациентов с ожирением продемонстрировала комплексный кардиометаболический эффект, включающий статистически значимое снижение массы тела, улучшение липидного состава крови, показателей функции печени и почек, а также благоприятную перестройку адипокинового статуса. Полученные данные подтверждают целесообразность применения арГПП-1 не только для контроля гликемии и массы тела, но и в качестве многофакторной кардиопротективной терапии у пациентов с ожирением.
<i>Ключевые слова</i>	Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ожирение; сахарный диабет 2-го типа; адипокины
<i>Для цитирования</i>	Tyurina A. V., Kurochkina N. S., Yezhov M. V. Effect of Semaglutide on Body Weight, Blood Lipid Profile, and Adipokine Status in Obese Patients. <i>Kardiologiya</i> . 2026;66(2):31–40. [Russian: Тюрина А. В., Курочкина Н. С., Ежов М. В. Влияние семаглутида на массу тела, липидный состав крови и адипокиновый статус у пациентов с ожирением. <i>Кардиология</i> . 2026;66(2):31–40].
<i>Автор для переписки</i>	Тюрина Александра Вячеславовна. E-mail: alex.tyurina.cardio@yandex.ru

Введение

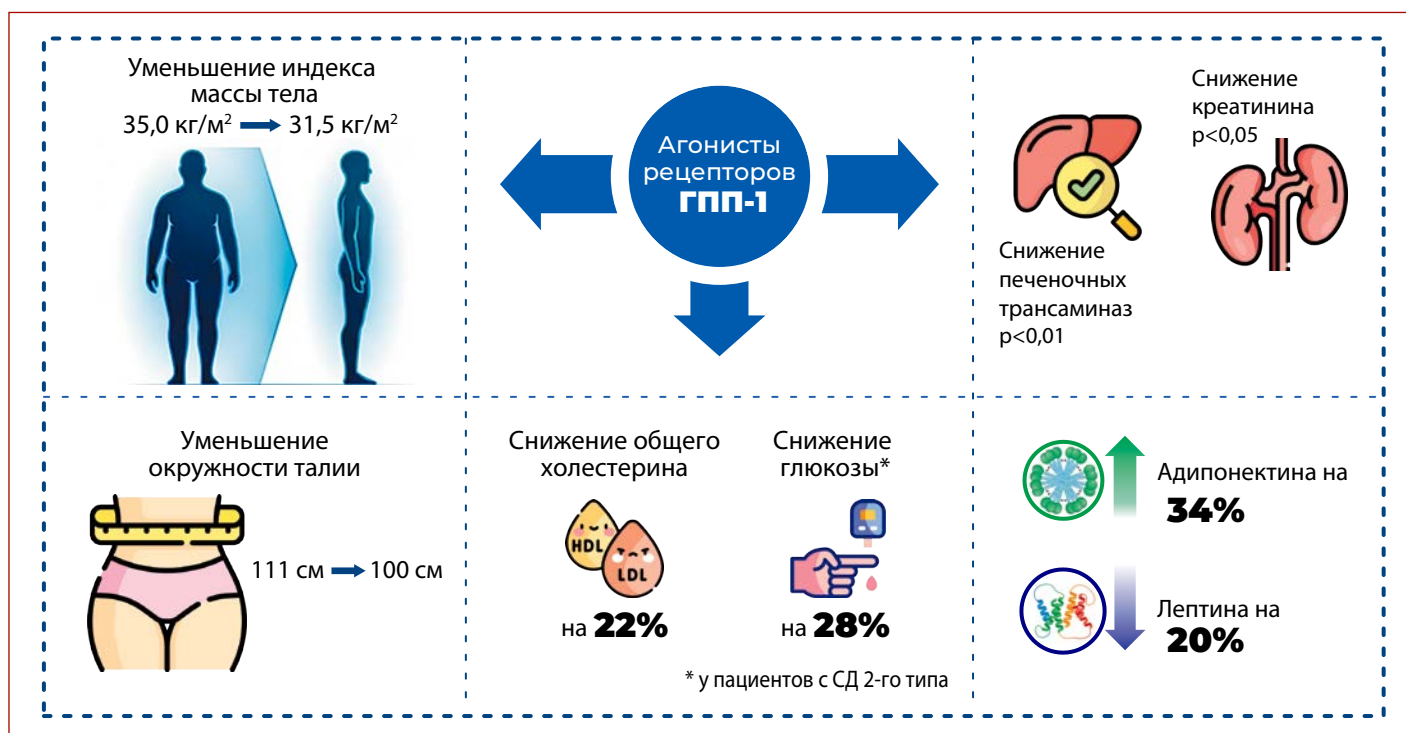
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности у пациентов с ожирением и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, что определяет необходимость поиска эффективных кардиопротективных стратегий. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), в частности семаглутид, продемонстрировали снижение риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 20% в исследовании SELECT [1]. Механизмы кардиопротекции арГПП-1 выходят за рамки гликемического контроля и снижения мас-

сы тела. Экспериментальные данные указывают на активацию сигнальных путей AMPK/PI3K-Akt/eNOS, улучшение функции эндотелия и модуляцию секреции адипокинов [2].

Цель

Оценка влияния терапии арГПП-1 семаглутидом в динамике в течение 8 мес на антропометрические показатели, липидный состав крови и адипокиновый статус у пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа.

Центральная иллюстрация. Влияние семаглутида на массу тела, липиды крови и адипокиновый статус у пациентов с ожирением



Материал и методы

Работа выполнена на базе отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России.

В исследование включены 65 пациентов с ожирением с СД 2-го типа и без такового.

Критерии включения: мужчины и женщины с ожирением вне зависимости от наличия СД 2-го типа.

Критерии исключения: печеночная недостаточность тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина $< 15 \text{ мл/мин}$), хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса, медулярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа, СД 1-го типа, диабетический кетоацидоз.

Протокол настоящего исследования прошел экспертизу независимого этического комитета клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова»

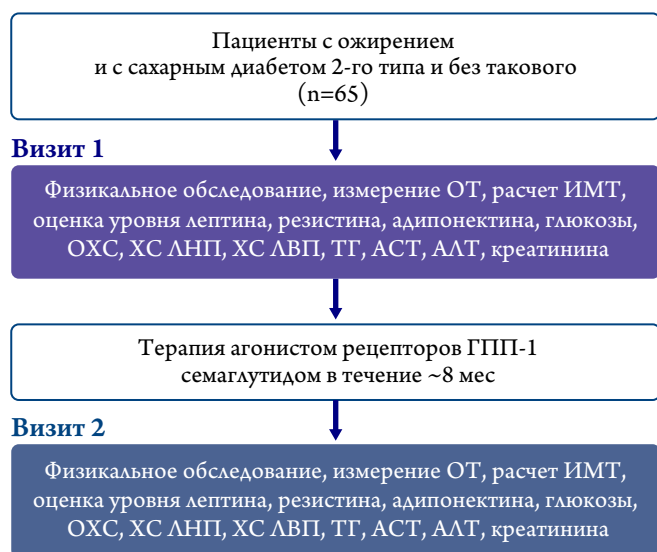
Минздрава России (протокол № 261 от 26.10.2020 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Все участники исследования имели ожирение и были разделены на две группы в зависимости от наличия сопутствующего СД 2-го типа: 1-я группа ($n=26$) – пациенты с ожирением и СД 2-го типа; 2-я группа ($n=39$) – пациенты с ожирением без СД 2-го типа. Клиническое обследование каждого пациента состояло из детального сбора анамнеза для выявления факторов риска развития атеросклероза, СД 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии, а также физикального осмотра и оценки антропометрических данных.

Антропометрические измерения проводились утром натощак, включали измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) обследуемого. Пациент находился без обуви и верхней одежды. Массу тела измеряли на стандартизированных медицинских электронных весах ВЭМ-150 «Масса-К» (Россия) с точностью до 100 г. Рост измеряли без обуви при помощи стан-

Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997 г.

Масса тела	ИМТ, кг/м^2	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	$< 18,5$	Низкий (повышен риск развития других заболеваний)
Нормальная масса тела	$18,5-24,9$	Обычный
Избыточная масса тела	$25,0-29,9$	Повышенный
Ожирение I степени	$30,0-34,9$	Высокий
Ожирение II степени	$35,0-39,9$	Очень высокий
Ожирение III степени	≥ 40	Чрезвычайно высокий

Рисунок 1. Дизайн исследования



дартного ростомера с точностью до 1 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления показателя массы тела на показатель роста, возведенный в квадрат. Значение ИМТ 30 кг/м² и более соответствовало ожирению согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ (табл. 1).

Образцы крови брали из вены локтевой после 12 ч голодания. Проводили биохимическое исследование венозной крови для оценки уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), креатинина, глюкозы, гликированного гемоглобина.

Всем пациентам определяли уровни лептина, адипонектина и резистина методом иммунофлуоресцентного анализа на базе лаборатории нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России.

Образцы крови брали с помощью венепункции с применением вакуумных систем, пробирки с этилендиаминтетраацетатом. Полученные образцы крови центрифугировали в течение 15 мин при 3500 об/мин при температуре 8 °С. Полученную сыворотку распределяли в микропробирки по 0,5 мл. В последующем образцы замораживали при температуре –70 °С и хранили до одномоментного выполнения исследования. В состоянии заморозки материал хранился не более 1,5 года.

Уровень адипокинов определяли на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 («Beckman Coulter», 450 нм). Обработка данных выполнялась с помощью алгоритма 4PL (Adiponectin ELISA (Mediagnost, Cat E09, Lot 260319, Exp.2021-04-25), Leptin ELISA (DBC, Cat749–2310, Lot201930, Exp2021-08), Human

Таблица 2. Характеристика обследованных пациентов (n=65)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	29 (44,6)
Возраст, годы	50 [44; 59]
Рост, см	170 [164; 178]
Масса тела, кг	106,0 [90,0; 121,0]
Окружность талии, см	111,0 [100,0; 121,0]
ИМТ, кг/м ²	35,0 [31,0; 40,0]
Курение, n (%)	13 (20,0)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	26 (40,0)
Метаболический синдром, n (%)	21 (32,3)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	17 (26,2)
Гипертоническая болезнь, n (%)	54 (83,1)
Периферический атеросклероз, n (%)	6 (9,2)
Атеросклероз БЦА, n (%)	18 (27,7)
Максимальный стеноз БЦА, %	20 [0; 30]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	5 (7,7)
Стентирование коронарных артерий, n (%)	10 (15,4)
Коронарное шунтирование, n (%)	2 (3,1)
Общий холестерин, ммоль/л	5,41 [4,49; 6,43]
Триглицериды, ммоль/л	1,71 [1,18; 2,23]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,51 [2,46; 4,45]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,20 [1,06; 1,47]
Глюкоза, ммоль/л	5,43 [5,01; 6,65]
Креатинин, мкмоль/л	68,00 [62,00; 83,03]
АсАТ, ед/л	21,00 [17,00; 28,00]
АлАТ, ед/л	24,00 [18,00; 41,00]
Адипонектин, мкг/мл	5,66 [4,04; 8,20]
Лептин, нг/мл	29,80 [19,45; 46,45]
Резистин, нг/мл	5,04 [4,12; 6,06]
Гликированный гемоглобин, %	6,20 [5,90; 7,15]
Статины, низкоинтенсивная терапия (аторвастатин 10 или 20 мг, розувастатин 10 мг или питавастатин 2–4 мг), n (%)	24 (36,9)
Статины, высокоинтенсивная терапия (аторвастатин 40 или 80 мг, розувастатин 20 мг или 40 мг), n (%)	11 (16,9)
Эзетимиб, n (%)	10 (15,4)
Метформин, n (%)	21 (32,3)
Сульфаниламочевина, n (%)	2 (3,1)
Ингибиторы НГЛТ-2, n (%)	5 (7,7)

Количественные данные представлены как медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Качественные данные представлены как абсолютное число (процент от общего числа пациентов). ИМТ – индекс массы тела; БЦА – брахиоцефальные артерии; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

Resistin ELISA (Biovendor, REF RD191016100, Lot E19–088, Exp2021-04). Результаты представлены в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

После первого визита пациентам был назначен семаглутид для подкожного введения. Терапию проводили с постепенной титрацией дозы: 0,25 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 0,5 мг 1 раз в неделю в течение

следующих 4 нед, далее – 1 мг 1 раз в неделю (поддерживающая доза); инъекции выполняли в один и тот же день недели в область живота, бедра или плеча независимо от приема пищи.

При контрольном обследовании через 8 мес осуществляли контроль антропометрических данных, биохимического тестирования венозной крови, уровня адипокинов для мониторинга динамики на фоне лечения (рис. 1).

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 2.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программах MedCalc® Statistical Software (версия 20). Количественные показатели с нормальным распределением представлены в формате среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для переменных с распределением, отличным от нормального, использовали описание в виде медианы с интерквартильным диапазоном ($Me [25\%; 75\%]$). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). Для оценки наличия и силы связи между изучаемыми признаками применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения групп применяли критерий t Стьюдента (для нормальных количественных данных), непараметрический критерий Манна–Уитни (для количественных данных с ненормальным распределением) и критерий χ^2 (для качественных признаков). Пороговый уровень статистической значимости (p) был менее 0,05.

Результаты

Влияние терапии арГПП-1 на антропометрические и метаболические параметры

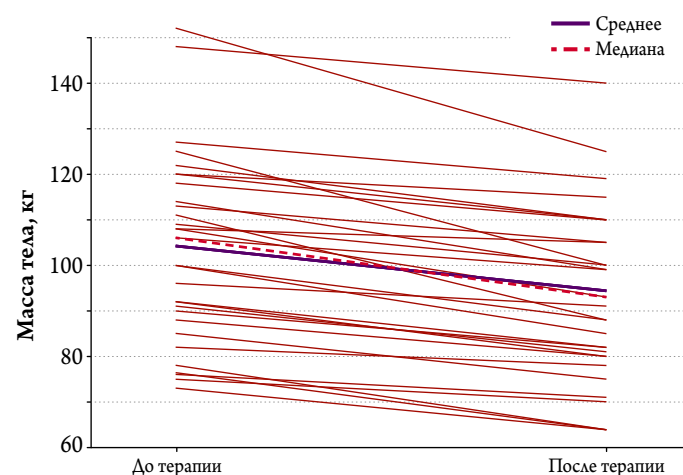
В ходе исследования продемонстрирована высокая эффективность терапии арГПП-1 в отношении коррекции метаболических нарушений и снижения массы тела у пациентов с ожирением. Медиана массы тела статистически значимо снизилась с 106,00 [89,00; 119,00] до 93,00 [80,00; 107,50] кг ($p < 0,001$), что соответствует медиане абсолютной потери массы тела около 13 кг (табл. 3, рис. 2). Этот эффект сопровождался пропорциональным уменьшением ИМТ с 35,00 [31,05; 38,70] до 31,50 [29,05; 34,80] кг/м² ($p < 0,001$), свидетельствуя о клинически значимой редукции ожирения. Уменьшение ОТ с 111,00 [100,00; 118,50] до 100,00 [90,00; 105,50] см ($p < 0,001$) указывает на преимущественную редукцию абдоминального жира, что имеет принципиальное значение для снижения кардиометаболического риска (см. табл. 2). Для расчета корреляции Спирмена сопоставляли изменение уровня лептина между визитами «до» и «после терапии» с изменением ИМТ и изменением ОТ за тот же период (во всех случаях ис-

Таблица 3. Динамика антропометрических и метаболических показателей на фоне терапии

Показатель	До терапии	После терапии	p
Масса тела, кг	106,00 [89,00; 119,00]	93,00 [80,00; 107,50]	<0,001
Окружность талии, см	111,00 [100,00; 118,50]	100,00 [90,00; 105,50]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	35,00 [31,05; 38,70]	31,50 [29,05; 34,80]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,41 [4,05; 6,89]	4,22 [3,44; 5,05]	0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,71 [1,20; 2,49]	1,17 [0,91; 1,69]	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,40 [2,16; 4,15]	2,00 [1,24; 3,15]	0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 [0,93; 1,35]	1,29 [1,20; 1,52]	0,004
Глюкоза, ммоль/л	5,46 [5,13; 6,34]	5,23 [4,60; 5,50]	0,007
Креатинин, мкмоль/л	67,50 [60,50; 80,28]	65,00 [61,25; 77,25]	0,038
АсАТ, ед/л	21,50 [17,00; 32,25]	20,00 [18,00; 28,25]	0,006
АлАТ, ед/л	26,00 [19,00; 41,00]	22,00 [20,00; 27,00]	0,006
Резистин, нг/мл	5,02 [4,11; 5,90]	4,96 [3,94; 5,88]	0,220

Количественные данные представлены как медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, АсАТ – аспартаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза.

Рисунок 2. Индивидуальная динамика массы тела на фоне терапии арГПП-1

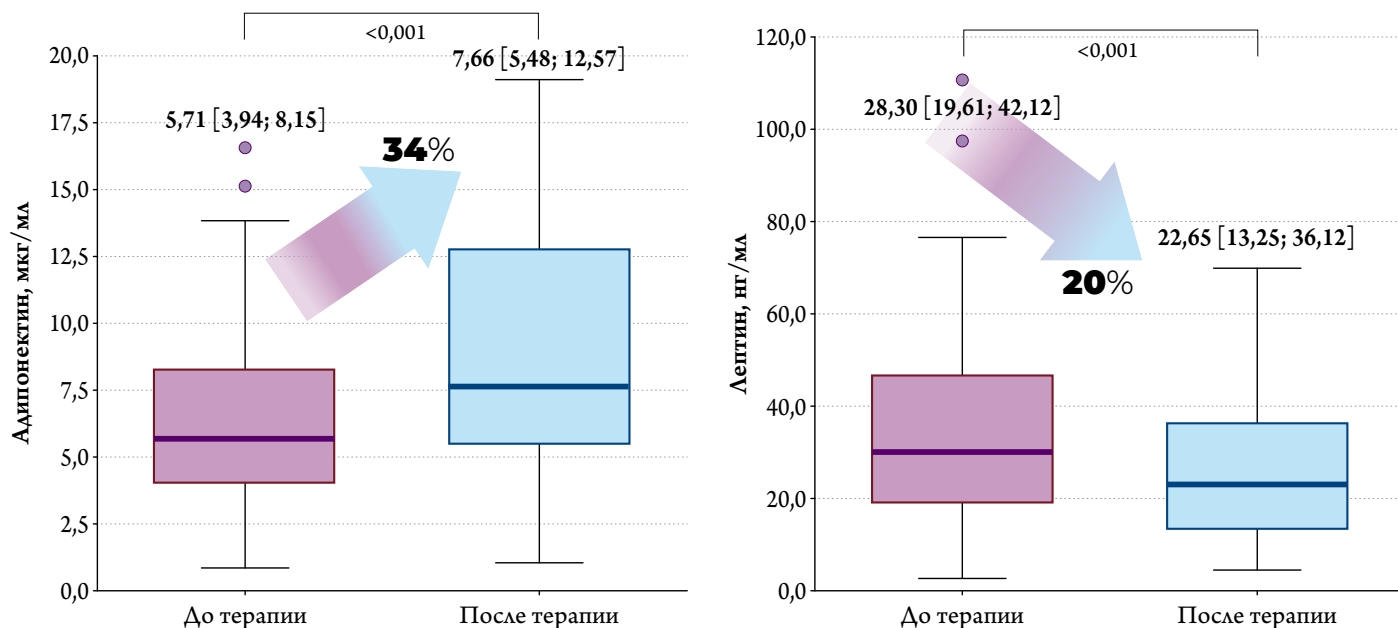


арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

пользовали разницу после–до). Выявлена статистически значимая положительная корреляция между изменением уровня лептина и изменением ИМТ ($\rho = 0,536$; $p = 0,0048$), а также между изменением уровня лептина и изменением ОТ ($\rho = 0,582$; $p = 0,0018$). Это означает, что чем выраженнее снижался ИМТ и уменьшалась ОТ, тем более выраженно снижался уровень лептина.

Терапия арГПП-1 продемонстрировала комплексное позитивное влияние на параметры липидного обмена. Концентрация ОХС статистически значи-

Рисунок 3. Динамика уровня адипонектина и лептина на фоне терапии арГПП-1



арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

мо снизилась на 22% с 5,41 [4,05; 6,89] до 4,22 [3,44; 5,05] ммоль/л ($p=0,001$), что может быть обусловлено как прямым влиянием арГПП-1 на метаболизм липопротеидов, так и опосредованным эффектом через снижение массы тела и улучшение чувствительности к инсулину. Клинически наиболее значимым представляется выраженное снижение уровня ХС ЛНП на 41% (по медиане): с 3,40 [2,16; 4,15] до 2,00 [1,24; 3,15] ммоль/л ($p=0,001$). Концентрация триглицеридов снизилась на 31,6% – с 1,71 [1,20; 2,49] до 1,17 [0,91; 1,69] ммоль/л ($p<0,001$), что отражает улучшение постпрандиального липидного обмена и снижение синтеза липопротеидов очень низкой плотности в печени. Особый интерес представляет статистически значимое повышение уровня ХС ЛВП с 1,08 [0,93; 1,35] до 1,29 [1,20; 1,52] ммоль/л ($p<0,01$).

Уровень глюкозы в плазме натощак статистически значимо снизился с 5,46 [5,13; 6,34] до 5,23 [4,60; 5,50] ммоль/л ($p=0,007$), что свидетельствует об оптимизации гликемического контроля.

Терапия арГПП-1 ассоциировалась со статистически значимым снижением уровня АЛАТ с 26,00 [19,00; 41,00] до 22,00 [20,00; 27,00] ед/л ($p=0,006$) и АсАТ с 21,50 [17,00; 32,25] до 20,00 [18,00; 28,25] ед/л ($p=0,006$). Уровень креатинина в сыворотке крови продемонстрировал статистически значимое, хотя и незначительное по абсолютной величине, снижение с 67,50 [60,50; 80,28] до 65,00 [61,25; 77,25] мкмоль/л ($p=0,038$).

Одним из наиболее значимых результатов исследования является выраженная динамика уровня ади-

покинов, отражающих эндокринную функцию жировой ткани. Концентрация адипонектина статистически значимо повысилась с 5,71 [3,94; 8,15] до 7,66 [5,48; 12,57] мкг/мл ($p<0,001$; рис. 3). Адипонектин является ключевым антидиабетическим и антиатерогенным адипокином, уровень которого обратно коррелирует с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и риском развития ССЗ. Повышение адипонектина на фоне терапии арГПП-1 свидетельствует об улучшении метаболизма жировой ткани и может объяснять часть кардиопротективных эффектов данного класса препаратов.

Сравнительный анализ результатов терапии арГПП-1

Уровень лептина статистически значимо снизился с 28,30 нг/мл [19,61; 42,12] до 22,65 нг/мл [13,25; 36,12] ($p<0,001$; см. рис. 3). При ожирении развивается феномен лептинорезистентности, характеризующийся гиперлептинемией на фоне снижения чувствительности гипоталамических рецепторов к лептину. Снижение уровня лептина на фоне терапии арГПП-1 закономерно обусловлено редукцией массы жировой ткани и может отражать частичное восстановление чувствительности к лептину. В отличие от адипонектина и лептина уровень резистина не продемонстрировал статистически значимых изменений: 5,02 [4,11; 5,90] нг/мл до терапии и 4,96 [3,94; 5,88] нг/мл после ($p=0,226$).

Сравнение результатов терапии в группах с СД 2-го типа и без такового выявило как общие эффекты, так

Таблица 4. Динамика антропометрических и метаболических показателей на фоне терапии арГПП-1 у пациентов с СД 2-го типа (n=26)

Показатель	До терапии	После терапии	p
Масса тела, кг	108,00 [89,50; 120,00]	93,00 [80,50; 112,50]	0,005
Окружность талии, см	114,00 [105,50; 122,50]	101,00 [90,50; 111,50]	0,002
ИМТ, кг/м ²	37,00 [33,00; 38,70]	32,00 [30,60; 35,05]	0,003
Общий холестерин, ммоль/л	4,88 [4,01; 5,92]	3,67 [2,87; 4,85]	0,027
Триглицериды, ммоль/л	2,01 [1,48; 2,99]	1,60 [1,10; 1,83]	0,022
ХС ЛНП, ммоль/л	2,96 [1,93; 3,47]	1,36 [1,20; 2,79]	0,060
ХС ЛВП, ммоль/л	0,96 [0,86; 1,07]	1,22 [1,02; 1,37]	0,038
Глюкоза, ммоль/л	7,02 [5,06; 8,02]	5,05 [4,62; 5,80]	0,034
Креатинин, мкмоль/л	70,00 [64,00; 86,85]	68,00 [63,00; 76,85]	0,046
АсАТ, ед/л	31,00 [19,50; 36,75]	23,50 [18,00; 31,25]	0,014
АлАТ, ед/л	35,00 [18,00; 58,00]	25,00 [22,00; 28,00]	0,055
Адипонектин, мкг/мл	5,76 [3,89; 7,67]	8,14 [5,42; 14,20]	<0,001
Лептин, нг/мл	27,80 [21,70; 58,50]	22,70 [13,55; 38,65]	0,005
Резистин, нг/мл	5,57 [4,53; 6,51]	5,18 [4,24; 6,08]	0,071

Количественные данные представлены как медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза.

и существенные различия в динамике метаболических показателей. Анализ антропометрических параметров показал, что динамика массы тела, ОТ и ИМТ была сопоставимой. После терапии уровень ХС ЛНП статистически значимо снизился только в группе без СД: с 3,56 до 2,12 ммоль/л ($p<0,01$), тогда как в группе с СД снижение с 2,96 до 1,36 ммоль/л было на грани значимости ($p=0,06$). В ходе исследования выявлено статистически значимое снижение активности АлАТ в группе без СД ($p=0,034$). В группе пациентов с СД наблюдалась тенденция к снижению данного показателя, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,055$) (табл. 4 и 5).

Наиболее выраженные различия между группами касались показателей углеводного обмена. У пациентов с СД уровень глюкозы в плазме крови натощак статистически значимо снизился с 7,02 до 5,05 ммоль/л ($p<0,05$), что составляет снижение примерно на 28%. В группе без СД уровень глюкозы в плазме крови исходно находился в пределах нормы (5,40 ммоль/л) и практически не изменился на фоне терапии (5,30 ммоль/л; $p=0,06$). Уровень креатинина статистически значимо снизился только в группе с СД 2-го типа, тогда как

Таблица 5. Динамика антропометрических и метаболических показателей на фоне терапии у пациентов без СД 2-го типа (n=39)

Показатель	До терапии	После терапии	p
Масса тела, кг	100,00 [88,75; 115,00]	93,00 [79,50; 105,00]	<0,001
Окружность талии, см	109,50 [99,00; 116,50]	100,00 [92,25; 101,75]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	35,00 [30,23; 38,38]	30,95 [28,25; 33,10]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,92 [4,46; 7,18]	4,45 [3,84; 5,00]	<0,038
Триглицериды, ммоль/л	1,54 [1,16; 2,33]	1,07 [0,80; 1,33]	<0,028
ХС ЛНП, ммоль/л	3,56 [2,41; 4,76]	2,12 [1,78; 3,26]	<0,002
ХС ЛВП, ммоль/л	1,17 [1,08; 1,46]	1,46 [1,27; 1,54]	0,022
Глюкоза, ммоль/л	5,40 [5,19; 5,49]	5,30 [4,70; 5,38]	0,060
Креатинин, мкмоль/л	65,00 [60,50; 79,85]	62,00 [61,00; 76,50]	0,465
АсАТ, ед/л	20,00 [16,25; 25,50]	20,00 [16,50; 24,25]	0,241
АлАТ, ед/л	24,75 [20,00; 29,50]	21,50 [19,50; 25,75]	0,034
Адипонектин, мкг/мл	5,27 [4,00; 8,14]	7,18 [5,52; 12,25]	<0,001
Лептин, нг/мл	28,80 [19,14; 36,59]	22,60 [12,80; 28,90]	<0,001
Резистин, нг/мл	4,80 [3,89; 5,51]	4,72 [3,70; 5,45]	0,802

Количественные данные представлены как медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза.

в группе без СД изменения не достигли статистической значимости.

Исследование адипокинов выявило статистически значимое повышение уровня адипонектина в обеих группах: с 5,76 до 8,14 мкг/мл у пациентов с СД 2-го типа ($p<0,001$) и с 5,27 до 7,18 мкг/мл у пациентов без СД 2-го типа ($p<0,001$). Концентрация лептина статистически значимо снизилась в обеих группах: с 27,80 до 22,70 нг/мл у пациентов с СД ($p=0,005$) и с 28,80 до 22,60 нг/мл у пациентов без СД ($p<0,001$). Уровень резистина не продемонстрировал статистически значимых изменений ни в одной из групп ($p=0,07$ и $p=0,8$ соответственно).

Таким образом, сравнительный анализ показал, что у пациентов с СД 2-го типа терапия арГПП-1 в первую очередь обеспечивает статистически значимое улучшение гликемического контроля и показателей функции почек, тогда как у пациентов без СД более выражены изменения липидного состава крови. Вместе с тем благоприятная модуляция адипокинового статуса с повышением уровня адипонектина и снижением уровня лептина является универсальным эффектом, наблюдаемым независимо от наличия СД 2-го типа.

Обсуждение

Влияние терапии арГПП-1 на липидный состав крови

В настоящем исследовании терапия семаглутидом продемонстрировала комплексное позитивное влияние на параметры липидного обмена.

Учитывая роль ХС ЛНП как основного атерогенного фактора, данная динамика свидетельствует о существенном снижении риска развития атеросклеротических ССЗ, причем достигнутые уровни ХС ЛНП у значительного числа пациентов приближаются к целевым для лиц из группы очень высокого риска развития ССЗ согласно современным рекомендациям. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, демонстрирующих благоприятное влияние арГПП-1 на липидный состав крови. D. Dahl и соавт. [3] показали, что терапия семаглутидом ассоциировалась со снижением уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и триглицеридов, при этом уровни ХС ЛВП и свободных жирных кислот оставались неизменными. В крупном когортном исследовании W. Ghush и соавт. [4] семаглутид привел к значительному снижению уровней ОХС, ХС ЛНП и триглицеридов у пациентов с ожирением, а также к уменьшению маркеров повреждения печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Концентрация триглицеридов в нашем исследовании снизилась с 1,71 [1,20; 2,49] до 1,17 [0,91; 1,69] ммоль/л ($p < 0,001$), что отражает улучшение постпрандиального липидного обмена. Гипертриглицеридемия является независимым фактором риска развития ССЗ и маркером инсулинорезистентности, поэтому ее коррекция имеет важное прогностическое значение [5]. Особый интерес представляет статистически значимое повышение уровня ХС ЛВП с 1,08 [0,93; 1,35] до 1,29 [1,20; 1,52] ммоль/л ($p < 0,01$). ХС ЛВП обладает антиатерогенными свойствами, участвуя в обратном транспорте холестерина из периферических тканей в печень, и его повышение на фоне терапии арГПП-1 может быть связано с улучшением метаболизма липопротеидов и снижением атерогенной дислипидемии. Таким образом, комплексное улучшение всех компонентов липидного состава крови создает предпосылки для снижения риска развития и прогрессирования атеросклероза. Систематический обзор, обобщающий влияние арГПП-1 на липиды, подтверждает, что терапия ассоциируется со снижением уровней триглицеридов, ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛОНП, при этом уровни ХС ЛВП и свободных жирных кислот остаются без изменений или незначительно повышаются [6].

Влияние на маркеры функции печени и почек

Терапия арГПП-1 ассоциировалась со статистически значимым снижением активности АлАТ с 26,00 [19,00; 41,00] до 22,00 [20,00; 27,00] ед/л ($p = 0,006$) и АсАТ с 21,50 [17,00; 32,25] до 20,00 [18,00; 28,25] ед/л ($p = 0,006$). Снижение активности трансаминаз может отражать уменьшение стеатоза печени и печеночного воспаления, что согласуется с данными о положительном влиянии арГПП-1 на течение НАЖБП. Патолофизиологические механизмы данного эффекта включают редукцию массы тела, улучшение чувствительности к инсулину, снижение липотоксичности и прямое противовоспалительное действие.

Данные исследований показывают, что арГПП-1 могут улучшать биохимические маркеры поражения печени при НАЖБП. В метаанализе 25 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ ($n = 2\,237$; пациенты с избыточной массой тела/ожирением; 80% пациентов с СД 2-го типа) в подгруппе НАЖБП арГПП-1 статистически значимо превосходили тиазолидиндионы по снижению уровня АлАТ, среднее снижение составляло $-13,37$ ед/л (95% доверительный интервал – ДИ от $-26,35$ до $-0,39$). При длительности терапии < 48 нед преимущество сохранялось и было более выраженным: $-17,44$ ед/л (95% ДИ от $-33,20$ до $-1,68$) [7]. Наблюдательные данные реальной практики дополняют РКИ: крупное когортное исследование с участием пациентов с СД 2-го типа показало, что применение арГПП-1 снижало риск развития эпизодов повышения активности трансаминаз > 50 ед/л (отношение рисков 0,89; 95% ДИ 0,83–0,95) по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 [8].

Уровень креатинина в сыворотке крови продемонстрировал статистически значимое, хотя и незначительное, снижение с 67,50 [60,50; 80,28] до 65,00 [61,25; 77,25] мкмоль/л ($p = 0,038$). Такая динамика может свидетельствовать о нефропротективных эффектах арГПП-1, которые реализуются через улучшение системного метаболического контроля, снижение внутриклубочковой гипертензии и прямое влияние на почечную гемодинамику. Медианные уровни креатинина находились в пределах референсных значений как до, так и после терапии, что указывает на сохранную функцию почек в исследуемой когорте, однако наблюдаемая тенденция к снижению показателя может иметь значение для долгосрочной нефропротекции. Эти результаты согласуются с данными исследования FLOW, в котором семаглутид значительно снижал риск прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с СД 2-го типа [9].

Динамика адипокинового статуса

Одним из наиболее важных результатов исследования является выраженная динамика уровня адипокинов, отражающих эндокринную функцию жировой ткани, гомеостаз и процессы метаболических нарушений. Концентрация адипонектина статистически значимо повысилась с 5,71 [3,94; 8,15] до 7,66 [5,48; 12,57] мкг/мл ($p < 0,001$). Адипонектин является ключевым антидиабетическим и антиатерогенным адипокином, уровень которого обратно коррелирует с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и риском развития ССЗ. Повышение уровня адипонектина на фоне терапии арГПП-1 свидетельствует об улучшении метаболизма жировой ткани и может объяснять часть кардиопротективных эффектов препаратов данного класса. Полученные нами результаты полностью согласуются с данными крупного метаанализа 20 РКИ, включившего 1497 пациентов, который продемонстрировал достоверное повышение уровня адипонектина после терапии арГПП-1 (взвешенная средняя разница 0,59 мкг/мл; 95% ДИ 0,10–1,08; $p = 0,02$) [10]. Важно отметить, что в метаанализе лираглутид оказал наиболее выраженный эффект (взвешенная средняя разница 0,55 мкг/мл; 95% ДИ 0,04–1,06; $p = 0,04$), тогда как эксенатид не оказал статистически значимого влияния на адипонектин (взвешенная средняя разница 0,60 мкг/мл; 95% ДИ от –0,23 до 1,42; $p = 0,16$) [10]. Примечательно, что повышение уровня адипонектина на фоне терапии арГПП-1 не зависело от изменений массы тела и жировой массы, что указывает на прямое влияние этих препаратов на эндокринную функцию адипоцитов [10]. Механистические исследования показали, что арГПП-1 могут индуцировать секрецию адипонектина через активацию сигнального пути протеинкиназы A в адипоцитах, а также через сигнальные пути Sirt1 и транскрипционного фактора FoxO-1 in vitro и in vivo [10, 11].

Полученные данные согласуются с результатами других работ, изучавших эффекты арГПП-1. В частности, в 12-месячном исследовании у пациентов с СД 2-го типа, получавших терапию арГПП-1 (включая семаглутид), наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации адипонектина в сыворотке крови с $9,6 \pm 5,8$ до $11,6 \pm 7,0$ мкг/мл ($p < 0,01$) [12].

С патофизиологической точки зрения, полученные результаты согласуются с концепцией, согласно которой благоприятные изменения в адипокиновом статусе в значительной степени коррелируют со степенью снижения массы тела и уменьшения абдоминального ожирения. Это подтверждается данными исследования C. Rolland и соавт. [13], в котором более выраженная потеря массы тела ассоциировалась с более значитель-

ным повышением уровня адипонектина и снижением уровня лептина. Это позволяет авторам сделать вывод, что положительная динамика адипокинового статуса в большей степени определяется величиной потери массы тела, а не составом макронутриентов в диете.

Уровень лептина статистически значимо снизился с 28,30 [19,61; 42,12] до 22,65 [13,25; 36,12] нг/мл ($p < 0,001$). Лептин секретируется преимущественно адипоцитами и играет роль в регуляции энергетического гомеостаза, подавляя аппетит и стимулируя энергетические затраты. При ожирении развивается феномен лептинорезистентности, характеризующийся гиперлептинемией на фоне снижения чувствительности гипоталамических рецепторов к лептину. Снижение уровня лептина на фоне терапии арГПП-1 закономерно обусловлено редукцией массы жировой ткани и может отражать частичное восстановление чувствительности к лептину [14]. Важно отметить, что гиперлептинемия ассоциирована с повышенным риском развития ССЗ, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, поэтому снижение концентрации лептина может иметь независимое прогностическое значение для долгосрочных кардиометаболических исходов.

Экспериментальные данные подтверждают механистическую роль арГПП-1 в регуляции адипокинов. В моделях на мышах с ожирением семаглутид значительно снижал уровни лептина, адипонектина, резистина и провоспалительных цитокинов (MCP-1, TNF- α), уменьшал экспрессию воспалительных генов в жировой ткани, снижал стресс эндоплазматического ретикула (маркеры ATF4, CHOP, GADD45), уменьшал гипертрофию адипоцитов, индуцировал «бурение» белой жировой ткани (повышение UCP1, мультислокулярность), улучшал экспрессию генов липидного захвата и липолиза, стимулировал митохондриальный биогенез [15]. Клинические исследования также подтверждают эти находки: 6-месячная терапия семаглутидом у пациентов с морбидным ожирением и СД 2-го типа повышала пролиферативный/адипогенный потенциал стволовых клеток жировой ткани, улучшала потребление глюкозы адипоцитами и термогенез, восстанавливала потенциал формирования метаболически активных бежевых адипоцитов [6].

В отличие от адипонектина и лептина уровень резистина не продемонстрировал статистически значимых изменений: 5,02 [4,11; 5,90] нг/мл до терапии и 4,96 [3,94; 5,88] нг/мл после ($p = 0,2$). Резистин является провоспалительным адипокином, связанным с инсулинорезистентностью, хотя его роль в патогенезе метаболических нарушений у человека остается предметом дискуссий [16]. Отсутствие статистически значимой динамики резистина может свидетель-

ствовать, что этот адипокин в меньшей степени подвержен влиянию арГПП-1-опосредованной редукции массы тела, либо о наличии других факторов, регулирующих его секрецию независимо от терапии. Необходимо отметить, что у человека основным источником резистина являются не адипоциты, как у грызунов, а клетки воспалительного ряда, что может объяснять отсутствие корреляции с изменениями массы жировой ткани. Отсутствие в нашем исследовании оценки динамики артериального давления и показателей инсулинорезистентности/воспаления является ограничением, затрудняющим интерпретацию изменений резистина.

Заключение

Внедрение в клиническую практику лекарственных средств, усиливающих и/или воспроизводящих инкретиновые эффекты – инкретиномиметиков и/или инкретиновых аналогов, знаменует собой качественно новый этап в терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Как показывают данные исследования, 8-месячная терапия семаглутидом обеспечивает не только статистически значимое снижение массы тела, но и комплексное улучшение кардиометаболического статуса: нормализуется липидный обмен, улучшается функция печени и почек, а также благоприятно перестраивается адипокиновый статус – повышается уровень антиатерогенного адипонектина и снижается уровень лептина, что отражает улучшение эндокринной функции жировой ткани и снижение системного воспаления.

Эти эффекты выходят далеко за рамки гликемического контроля и подтверждают способность инкретинов

снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением, независимо от наличия сахарного диабета 2-го типа. В свете этого инкретиномиметики можно в полной мере рассматривать как средства кардиометаболической терапии, а в более узком понимании – как препараты кардиопротекторного или даже кардицитопротекторного действия, поскольку они способствуют выживанию кардиомиоцитов при ишемии за счет прямого и опосредованного влияния на метаболизм и воспаление.

Появление на отечественном фармацевтическом рынке оригинальных препаратов – семаглутида (Семавик® и Семавик Некст®) и тирзепатида (Седжаро®) в широкой линейке дозировок – существенно расширяет доступность эффективной терапии для пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Дальнейшие исследования позволят глубже раскрыть молекулярные и клеточные механизмы протективного действия этих препаратов на сердечно-сосудистую систему и оптимизировать комбинированные подходы с препаратами других лекарственных классов в управлении метаболическими заболеваниями.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Герофарм» (Россия). Данное обстоятельство не повлияло на результаты работы и позицию авторов.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.12.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(24):2221–32. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563
2. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang C-Z, Wan J-Y et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;384:e076410. DOI: 10.1136/bmj-2023-076410
3. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534–45. DOI: 10.1001/jama.2022.0078
4. Ghosn W, De La Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feris F et al. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Network Open*. 2022;5(9):e2231982. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31982
5. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250–97. [Russian: Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250–97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
6. Szekeres Z, Nagy A, Jahner K, Szabados E. Impact of Selected Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Serum Lipids, Adipose Tissue, and Muscle Metabolism – A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8214. DOI: 10.3390/ijms25158214
7. Park MJ, Kim H, Kim MG, Kim K. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thiazolidinediones on treating nonalcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023;29(3):693–704. DOI: 10.3350/cmh.2022.0330
8. Pradhan R, Yin H, Yu O, Azoulay L. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(4):819–29. DOI: 10.2337/dc21-1953
9. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(2):109–21. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347
10. Simental-Mendía LE, Sánchez-García A, Linden-Torres E, Simental-Mendía M. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on adiponectin concentrations: A meta-analysis of randomized controlled

- trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(11):4140–9. DOI: 10.1111/bcp.14855
11. Kim Chung LT, Hosaka T, Yoshida M, Harada N, Sakaue H, Sakai T et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;390(3):613–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.10.015
12. Al Refaie A, Baldassini L, Mondillo C, Ceccarelli E, Tarquini R, Genari L et al. Adiponectin may play a crucial role in the metabolic effects of GLP-1RAs treatment in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a preliminary longitudinal study. *Endocrine*. 2024;87(3):951–8. DOI: 10.1007/s12020-024-04085-8
13. Rolland C, Hession, Broom. Effect of weight loss on adipokine levels in obese patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2011;4:315–23. DOI: 10.2147/DMSO.S22788
14. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A. Rational approaches to the treatment of patients with overweight and obesity: a cardiologist's view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):652–9. [Russian: Миклишанская С.В., Мазур Н.А. Рациональные подходы к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением: взгляд кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):652-9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3087
15. Martins FF, Santos-Reis T, Marinho TS, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Hypothalamic anorexigenic signaling pathways (leptin, amylin, and proopiomelanocortin) are semaglutide (GLP-1 analog) targets in obesity control in mice. *Life Sciences*. 2023;313:121268. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121268
16. Tanyanskiy D.A. Role of adiponectin in atherogenesis: fundamental aspects and perspectives in translation into clinical practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(1):179–95. [Russian: Танянский Д.А. Роль адипонектина в атерогенезе: фундаментальные аспекты и перспективы трансляции в клиническую практику. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(1):179-95]. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-179-195