

Перспективы использования препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Л.А. Суплотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

А.И. Федорова², <https://orcid.org/0000-0002-1723-540X>, fai140996@mail.ru

Д.С. Кульмаметова³, <https://orcid.org/0000-0002-9973-9942>, d.kulmametova@mail.ru

Т.С. Душина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

О.Б. Макарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 625049, Россия, Тюмень, ул. Магнитогорская, д. 8

³ Областная больница №3; 626150, Россия, Тобольск, микрорайон 3б, д. 24

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных заболеваний печени. В значительной степени развитие данного заболевания ассоциировано с метаболическим синдромом. Имеется патогенетическая связь НАЖБП с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек. Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение заболеваемости НАЖБП происходит параллельно с ростом распространенности ожирения и СД2. Ряд научных исследований в области медицины позволил идентифицировать основные патогенетические механизмы развития заболевания, а также возможности применения различных фармакологических препаратов для коррекции данных состояний. В настоящее время рассматривается возможность применения в перспективе группы лекарственных средств, которые имеют единый механизм контроля над процессом развития стеатоза печени и дальнейшего прогрессирования с формированием воспаления, цирроза и в некоторых случаях гепатоцеллюлярной карциномы. Особый интерес вызывает класс лекарственных препаратов, предназначенных для лечения СД2 и ожирения, – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Был проведен поиск клинических исследований, метаанализов, литературных обзоров в базах данных и реестрах медицинских публикаций за 10-летний период. Изучены изменения антропометрических показателей, неинвазивных маркеров стеатоза печени, воспаления и фиброза, а также гистологические данные на фоне применения препаратов класса арГПП-1. Было продемонстрировано, что исследуемый класс препаратов может иметь значимый потенциал воздействия на НАЖБП. Однако необходимы дальнейшие исследования достаточной продолжительности с оценкой гистологической картины для анализа эффективности арГПП-1 в лечении НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, метаболический синдром, фармакотерапия, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Для цитирования: Суплотова Л.А., Федорова А.И., Кульмаметова Д.С., Душина Т.С., Макарова О.Б. Перспективы использования препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет.* 2022;16(23):148–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-148-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the use of drugs from the group of agonists of glucagon-like peptide-1 receptors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Lyudmila A. Suplotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Alyona I. Fedorova², <https://orcid.org/0000-0002-1723-540X>, fai140996@mail.ru

Diana S. Kulmametova³, <https://orcid.org/0000-0002-9973-9942>, d.kulmametova@mail.ru

Tatyana S. Dushina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 8, Magnitogorskaya St., Tyumen, 625049, Russia

³ Regional Hospital No. 3; 24, Microdistrict 3b, Tobolsk, 626150, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases. To a large extent, the development of this disease is associated with metabolic syndrome. There is a pathogenetic association of NAFLD with obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular diseases and chronic kidney disease. Numerous studies demonstrate that an increase in the incidence

of NAFLD occurs in parallel with an increase in the prevalence of obesity and DM 2. A number of scientific studies in the field of medicine have made it possible to identify the main pathogenetic mechanisms of the development of the disease, as well as the possibility of using various pharmacological drugs to correct these conditions. Currently, the possibility of using in the future a group of drugs that have a single mechanism for controlling the development of hepatic steatosis, and further progression with the formation of inflammation, cirrhosis and, in some cases, hepatocellular carcinoma, is being considered. Of particular interest is a class of drugs intended for the treatment of type 2 diabetes and obesity – glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGLP-1). A search was made of clinical studies, meta-analyses, literature reviews in databases and registries of medical publications over a period of 10 years. Changes in anthropometric indications, changes in non-invasive markers of liver steatosis, inflammation and fibrosis, as well as histological data on the background of the use of drugs of the arGLP-1 class were studied. It has been demonstrated that the study drug class may have a significant potential for impact on NAFLD. However, further studies with sufficient duration and histological evaluation are needed to fully evaluate the effectiveness of arGLP-1 in the treatment of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, metabolic syndrome, pharmacotherapy, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

For citation: Suplotova L.A., Fedorova A.I., Kulmametova D.S., Dushina T.S., Makarova O.B. Prospects for the use of drugs from the group of agonists of glucagon-like peptide-1 receptors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):148–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-148-155>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Национальный консенсус по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени от 2022 г. характеризует НАЖБП как состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулируют жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя [1]. Развитие такого состояния связано с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, а также другими метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия, которые в совокупности называются метаболическим синдромом. Выделяют два типа НАЖБП: простой стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). У большинства больных НАЖБП представлена в форме относительно доброкачественного стеатоза, однако в ряде случаев может прогрессировать до более агрессивно протекающего НАСГ с исходом в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному [1]. В целом простой стеатоз считается менее тяжелой формой, однако при естественном течении НАЖБП через 8–13 лет примерно у 12–40% пациентов возникает НАСГ [2]. По данным ряда источников, в развитых странах цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома у пациентов с НАЖБП являются наиболее частыми показаниями к трансплантации печени [3]. Методами диагностики НАЖБП в настоящее время являются неинвазивные визуализирующие методы (ультразвуковое исследование печени, эластография или магнитно-резонансная томография (МРТ)), на которых выявляется стеатоз или жировая инфильтрация печени. Методы лабораторной диагностики включают исследование ферментов печени, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Биопсия печени позволяет отличить простой стеатоз от стеатогепатита, определить степень фиброза и, соответственно, является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП. Вопросы профилактики и лечения данного состояния весьма актуальны, т. к. на сегодняшний день не существует общепринятого стандартного лечения НАЖБП, основанного на доказательной базе. Экспериментальные

исследования показали, что арГПП-1 могут обеспечивать эффекты на течение НАЖБП через ряд патогенетических механизмов.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Впервые упоминания о НАЖБП были документально зарегистрированы около 30 лет назад, однако патогенез этого состояния до сих пор полностью не выяснен. Изначально в 1998 г. была предложена гипотеза о двух звеньях патогенеза: появление стеатоза, за которым следует воспаление, что приводит к повреждению гепатоцитов и фиброзу [4]. В настоящее время существует гипотеза, что НАЖБП является результатом многочисленных состояний, действующих параллельно, включая генетическую предрасположенность, аномальный метаболизм липидов, окислительный стресс, липотоксичность, митохондриальную дисфункцию, измененную продукцию цитокинов и адипокинов, дисбактериоз кишечника [5]. Предполагается, что воспаление печени при НАСГ может даже предшествовать стеатозу и, таким образом, возникает более сложная картина патогенеза НАЖБП.

Первопричиной развития НАЖБП является избыточное потребление богатой животными жирами и легкоусвояемыми углеводами пищи, что ведет к избыточному поступлению свободных жирных кислот из желудочно-кишечного тракта в кровотоки и затем в ткани. Такие углеводы, как фруктоза и глюкоза, быстро проникают в печень главным образом с помощью переносчика глюкозы 2. В клетке этот углевод преимущественно превращается во фруктозо-1-фосфат с помощью фермента фруктокиназы [6]. Полученные из фруктозо-1-фосфата продукты метаболизма преобразуются в глюкозу, лактат и жирные кислоты. Также при высоком содержании фруктозы в организме значительное количество этого углевода вступает в гликолиз и приводит к избыточной продукции ацетил-КоА, тем самым способствуя липогенезу в печени [7]. К тому же промежуточные продукты гликолиза

могут быть преобразованы в глицерол-3-фосфат, который используется в синтезе триглицеридов [8]. Высокие же концентрации глюкозы сами по себе связаны с апоптозом гепатоцитов у пациентов с НАЖБП [9, 10]. Зная об этом, с помощью фармакологических препаратов можно воздействовать на данное звено патогенеза НАЖБП, снижая уровень гликемии и уменьшая риск повреждения клеток печени.

Накопление различных липидов, а также активация различных ферментов, участвующих в липогенезе, связаны с макроvesикулярным или микроvesикулярным стеатозом, причем последний коррелирует с митохондриальной дисфункцией при НАЖБП. В процессе реакции окисления большого количества поступающих в печень свободных жирных кислот образуются продукты перекисного окисления липидов и реактивные формы кислорода, таким образом, формируется феномен оксидативного стресса [11]. В процессе формирования оксидативного стресса происходит трансформация из стеатоза в стеатогепатит, т. е. происходит воспаление ткани печени. Среди токсичных липидов у пациентов с НАСГ повышен уровень насыщенных жирных кислот в основном за счет накопления пальмитиновой и олеиновой кислот [12], которые вызывают воспаление и апоптоз гепатоцитов путем активации JNK-протеинкиназы и транскрипционных факторов. Олеиновая кислота активирует белок, связывающий стеролрегулирующий элемент, активирующий транскрипцию всех генов липогенеза, и повышает синтез жирных кислот в печени. Таким образом, происходит индукция развития стеатоза [13]. Пальмитиновая кислота способствует развитию инсулинорезистентности за счет повышения активности JNK-протеинкиназы, которая фосфорилирует инсулиновые рецепторы 1-го и 2-го типов, что, соответственно, препятствует проведению сигнала внутрь клетки [14, 15]. В настоящее время в гипотезе развития инсулинорезистентности как раз центральным звеном является именно дефект в пострецепторной передаче сигнала [15]. Другие липиды, играющие роль в патогенезе НАЖБП – диацилглицерол и церамид, нарушают способность инсулина стимулировать синтез гликогена и подавлять глюконеогенез посредством активации протеинкиназы С [16]. Возникает резистентность ткани печени к действию инсулина, а нарушение механизма подавления глюконеогенеза приводит к гипергликемии натощак. Однако имеется противоречивое предположение о том, что у людей с инсулинорезистентностью может быть снижен липогенез в печени, т. к. инсулин в норме наоборот способствует липогенезу в печени. Это действительно имеет место в моделях с искусственно созданной тотальной резистентностью печени к инсулину (при абляции рецепторов инсулина), при этом демонстрируется снижение липогенеза в печени [17]. Но между тем инсулинорезистентность у генетически нормальных (т. е. не лишенных искусственно рецепторов к инсулину) исследуемых грызунов, а также у людей тесно связана со стеатозом печени, и липогенез постоянно повышен в резистентной к инсулину печени. В настоящее время известно, что активация программы транскрипции липогенеза не требует

инсулина [18]. Можно сделать вывод, что уже существующий в норме вне зависимости от действия инсулина липогенез при погрешностях в питании и увеличении концентрации липидов в плазме крови усиливает развитие стеатоза печени. В исследовании с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмпа у крыс с сахарным диабетом, индуцированным стрептозотоцином, стимулированная инсулином активность гликогенсинтазы в печени не нарушалась, в то время как аналогичные исследования у крыс, получавших трехдневное питание с высоким содержанием жиров, выявили нарушения [19]. Таким образом, было показано, что высокое содержание жиров в рационе питания может приводить к нарушению нормального функционирования ферментов в гепатоцитах в большей степени, чем имеющееся хроническое заболевание, связанное с нарушением углеводного обмена.

Еще одним липидом, накапливающимся в печени при НАЖБП, является холестерин. Под действием белка, связывающего стеролрегулирующий элемент, холестерин накапливается в митохондриях гепатоцитов, что приводит к дисфункции митохондрий [20, 21]. Таким образом, возникает стресс и в дальнейшем апоптоз гепатоцитов. В ответ на избыточное поступление свободных жирных кислот гепатоциты продуцируют гепатокины, в частности фетуин-А, который потенцирует воспаление печеночной ткани. В результате хронического воспаления развивается фиброз, который в отсутствии лечения закономерно прогрессирует до цирроза, что может привести к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [22].

Висцеральная жировая ткань, как известно, также является источником ряда цитокинов, которые именуются адипокинами, и одним из наиболее изученных является лептин [23]. Лептин стимулирует синтез анорексигенных медиаторов и тормозит синтез орексигенных медиаторов, воздействуя на мезолимбическую систему, участвуя в формировании чувства удовлетворения от еды и формируя чувство насыщения. Одной из важных его функций является предотвращение накопления липидов в нежировых тканях, таких как печень [24]. Исследования показывают, что у людей с ожирением уровень лептина значительно повышен, что обусловлено резистентностью к этому гормону [25], таким образом, снижается активность данного цитокина. Стоит отметить также, что висцеральное ожирение рассматривается как хронически стрессовое состояние организма, поскольку в жировой ткани синтезируется большое количество провоспалительных цитокинов [26]. Соответственно, возникает предположение, что при наличии ожирения в разы повышается риск возникновения воспалительных состояний в различных органах, в т. ч. и печени.

Говоря о накоплении различных липидов и повреждении ткани печени токсическими продуктами метаболизма липидов, в глобальном смысле подразумевается нарушение пищевого поведения и висцеральное ожирение. Борьба с ожирением с помощью применения препаратов, имеющих доказанную эффективность, может иметь колоссальный потенциал в терапии НАЖБП и, соответ-

ственно, в предотвращении прогрессирования в НАСГ. Инсулинорезистентность может служить первопричиной развития НАЖБП за счет поступления в печень большого количества жирных кислот, а также являться одним из факторов, определяющих прогрессирование стеатоза в стеатогепатит. В свою очередь, патологические изменения, происходящие при НАЖБП, могут усиливать инсулинорезистентность, например, за счет патологического фосфорилирования инсулинового рецептора, а также изменения других путей сложной системы передачи сигналов инсулина. Токсическое воздействие гипергликемии на ткань печени как напрямую, так и косвенно путем преобразования углеводов при избытке в липиды имеет место быть при сахарном диабете, что тоже может являться точкой приложения фармакологических препаратов. Используя препараты для лечения сахарного диабета, имеющие значительную эффективность, предположительно, возможно добиться успехов в терапии НАЖБП.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГПП-1 И ЭФФЕКТЫ арГПП-1 В КОНЦЕПЦИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НАЖБП

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) секретируется в L-клетках подвздошной и толстой кишки в ответ на поступление пищи (преимущественно углеводов) и оказывает глюкозозависимую стимуляцию инсулина б-клетками поджелудочной железы: увеличивает содержание внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата в б-клетках и, таким образом, приводит к стимуляции секреции инсулина [27]. Нативный ГПП-1 представляет собой пептидный гормон, состоящий из 30 аминокислот. Период полувыведения нативного человеческого ГПП-1 составляет 1,5–2 мин, что связано с активностью дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и с почечным клиренсом [28]. В отличие от нативного ГПП-1, препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) в большей степени резистентны к воздействию ДПП-4, а также имеют молекулу с большим размером, что снижает почечный клиренс [29]. Этим объясняется продолжительность действия агонистов рецепторов ГПП-1 в десятки раз больше по сравнению с эндогенным ГПП-1. В этой связи эффекты действия лекарственных препаратов группы арГПП-1 ожидаемо более выражены по сравнению с действиями ГПП-1.

Эффекты ГПП-1 реализуются при активации рецепторов ГПП-1 (рГПП-1) как нативным ГПП-1, так и фармакологическими агонистами рецепторов. Впервые рГПП-1 были идентифицированы в б-клетках и центральной нервной системе (ЦНС) [30]. В дальнейшем экспрессия рГПП-1 была обнаружена в экзокринных клетках поджелудочной железы, вегетативной нервной системе, кровеносных сосудах и синоатриальном узле. В экспериментах, проведенных в 1996 г. при инактивации у лабораторных мышей рГПП-1, определяется умеренная гипергликемия натошак, нарушение толерантности к глюкозе и нарушение секреции инсулина, что указывает на существенную роль рГПП-1 в контроле функции б-клеток [31]. Известно также, что ГПП-1 регулирует транскрипцию гена проинсу-

лина, тем самым обеспечивая резерв секреции инсулина и генов глюкокиназы и GLUT2, а также активирует PDX-1 – фактор роста б-клеток поджелудочной железы [32, 33]. В экспериментальных моделях сахарного диабета ГПП-1 способствует увеличению массы б-клеток [34]. Предположительно, свойство протекции клеток поджелудочной железы способствует значительному замедлению прогрессирования СД2 и связанных с ним повышенного уровня гликемии, нарушений липидного обмена, макро- и микрососудистых повреждений, что, в свою очередь, закономерно приводит к гепатопротективному действию. При СД2 недостаточная секреция инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в плазме крови приводит к недостаточному подавлению секреции глюкагона [35]. Одним из механизмов действия арГПП-1 является подавление избыточной секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы, характерной для СД2 [34], и, таким образом, происходит снижение поступления глюкозы в кровотоки из печени. Снижение уровня гликемии крайне важно для предупреждения повреждения клеток организма, в т. ч. гепатоцитов.

Группа препаратов арГПП-1 в настоящее время используется в основном для терапии СД2 и ожирения, в связи с этим особый интерес вызывает влияние препаратов на показатели углеводного и липидного обмена. Имеющиеся на сегодняшний день исследования показывают, что гипогликемический эффект демонстрируют все представители класса. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным сравнением сахароснижающих препаратов определил выраженные метаболические эффекты арГПП-1 в виде значительного снижения уровня HbA1c: при исследовании лираглутида снижение HbA1c от -0,3 до -2,5% от исходного уровня [36–38], при использовании эксенатида – от -0,6 до -1,4% [38, 39]. По результатам исследования, которое включало в себя 1 499 пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП, снижение уровня HbA1c на терапии дулаглутидом составило -1,1% от исходного уровня по сравнению с плацебо [40]. В исследовании PIONEER оценивалась эффективность терапии семаглутидом у 703 пациентов с СД2, при этом разница снижения HbA1c на приеме семаглутида по сравнению с плацебо составила до -1,4% [41]. Таким образом, препараты группы арГПП-1 в ряде исследований показывают высокий гипогликемический эффект.

Высокие уровни гликемии, характерные для СД2, косвенно вызывают жировую инфильтрацию ткани печени [7], следовательно, снижение среднего уровня глюкозы в крови на фоне применения препаратов арГПП-1 потенциально может оказывать гепатопротективное действие. Подавление глюкозотоксичности снижает повреждение клеток печени, которое параклинически оценивается показателями цитолиза в биохимическом анализе крови (в частности, уровень АСТ, АЛТ) [42]. При использовании дулаглутида в терапии СД2, помимо гипогликемического эффекта, выявилось снижение активности ферментов печени (АЛТ – 8,8 МЕ/л от исходного уровня) в сравнении с плацебо [40]. Аналогичную динамику

продемонстрировали лираглутид (уровень АЛТ – 22,31 МЕ/л, АСТ – 7,2 МЕ/л от исходных уровней) и ликсисенатид (уровень АСТ до 0,17 МЕ/л) [43, 44].

В исследованиях 2014 г. получены данные о том, что активация рГПП-1 в периферических нервах или кровеносных сосудах увеличивает кровоток в тканях, тем самым косвенно усиливается активность действия инсулина [45]. Таким образом, повышается вероятность преодоления резистентности тканей к инсулину и, следовательно, снижению уровня гликемии натощак. В исследовании, проведенном в 2009 г. на лабораторных мышах, при инфузии ГПП-1 непосредственно в кровоток обнаружено снижение запасов липидов в белых адипоцитах, связанное с активацией симпатической нервной системы [46]. ГПП-1 также ингибирует постпрандиальное образование в тонком кишечнике хиломикрон и снижает уровень циркулирующих триглицеридов. Между тем установлено, что ни энтероциты, ни гепатоциты не экспрессируют рГПП-1. Таким образом, предполагается, что эти действия опосредованы косвенно, и, вероятно, через нейронные связи [47]. Таким образом, как ГПП-1, так и арГПП-1 оказывают влияние на уровень липидов в крови, снижая степень жировой инфильтрации клеток и тканей органов, в т. ч. ткани печени.

На сегодняшний день имеются данные, которые убедительно свидетельствуют о том, что потеря веса в результате применения арГПП-1 у людей в значительной степени связано со снижением употребления пищи. Обнаружение значимой экспрессии рГПП-1 в ЦНС [30], а также вегетативной нервной системе [48] стимулировало изучение механизмов регуляции аппетита и массы тела как нативным ГПП-1, так и фармакологическим. С помощью хомогенетики (технология взаимодействия известной макромолекулы с ранее неизвестными молекулами [49]) и оптогенетики (электрофизиологический метод изучения нервных связей [50]) исследовались нейроны ствола мозга, которые экспрессируют рГПП-1. При активации рГПП-1 ствола головного мозга у мышей временно происходило снижение потребления пищи и скорости метаболизма. Однако было отмечено, что при активации в нейронах рГПП-1 не снижалось употребление пищи и снижение массы тела у худых мышей, тогда как у мышей с ожирением, искусственно вызванным диетой, наблюдалось снижение потребления пищи и веса [51]. Величина потери веса при введении арГПП-1 была несколько ослаблена у мышей с удаленными рГПП-1 в нейронах гипоталамуса [52]. Отсюда следует, что нейроны в гипоталамусе опосредуют анорексигенный ответ на периферии. В экспериментах с участием лабораторных мышей было продемонстрировано, что метаболические преимущества агонистов ГПП-1 могут в некоторой степени проявляться за счет активации бурой жировой ткани и преобразования депо белых адипоцитов в бурую ткань [53, 54]. При парентеральных инъекциях как ГПП-1, так и арГПП-1 усиливается термогенез в бурой жировой ткани, связанный с повышенным поглощением свободных жирных кислот, производных триглицеридов, и глюкозы плазмы в дополнение к преобразованию белой жировой ткани в бурую,

которое может возникать при активации гипоталамической аденозинмонофосфаткиназы [55]. При этом когда белая жировая ткань приобретает фенотип бурой жировой ткани, в некоторой степени ослабляется провоспалительное состояние организма, снижается степень местного воспаления тканей и сосудов [28]. Преобразование белой жировой ткани в бурую позволяет снизить степень воспаления, вероятно, также и ткани печени.

Оптогенетические и хомогенетические исследования также позволили выявить рГПП-1 в афферентных сенсорных нейронах блуждающего нерва в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта [51]. В двенадцатиперстной кишке нейроны с рГПП-1 были преимущественно локализованы в мышечном слое, также рецепторы были обнаружены в мышечном слое желудка. В соответствии с этими данными предполагается, что активация рГПП-1 нейронов блуждающего нерва увеличивает давление в желудке. Это знание позволило сделать вывод, что активация рГПП-1 в проксимальном отделе желудочно-кишечного тракта связано не с локальным воздействием питательных веществ, а именно с растяжением мышечного слоя объемом пищи [56].

Известно, что терапия арГПП-1 ассоциируется со значительным снижением массы тела [39, 43, 57, 58]. Борьба с ожирением является одним из ключевых патогенетических моментов как в терапии СД2, с целью достижения целевых уровней гликемии, так и относительно НАЖБП. Висцеральная жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов, тем самым поддерживается хронически провоспалительное состояние организма [26]. Американская диабетическая ассоциация опубликовала статью, где рассматривалось исследование, по результатам которого установлено, что дулаглутид продемонстрировал снижение массы тела у исследуемых в среднем на 4,6 кг [57]. Также в одном из исследований эксенатид в сравнении с другими сахароснижающими препаратами показал значительный эффект в снижении массы тела (-4,16 кг) [39]. Аналогичный эффект в плане снижения массы тела продемонстрировал лираглутид: -5,6 кг от исходного веса до начала терапии [43]. Плацебо-контролируемое исследование, посвященное оценке эффектов семаглутида, отметило статистически значимое снижение массы тела на фоне приема семаглутида (-13,8%) [59].

Степень жировой инфильтрации печени, как и степень фиброза, оценивается с помощью инструментальных исследований. В настоящее время одним из доступных исследований является ультразвуковой метод, а также метод магнитного резонанса [1]. Степень фиброзирования ткани печени более показательно оценивается с помощью эластографии. Исследование, оценивающее распространенность НАЖБП и фиброза печени, связанного с НАСГ, у пациентов с СД2 выявило, что распространенность стеатоза составила 70%, а фиброза – 21% (по результатам эластографии $\geq 7,0$ кПа). Умеренный фиброз (F2: $\geq 8,2$ кПа) присутствовал в 6%, а тяжелый фиброз или цирроз (F3–4: $\geq 9,7$ кПа) – в 9% [60]. Таким образом, определяется высокая частота развития НАЖБП

и фиброза печени у пациентов с СД2. Между тем ряд исследований показывает, что достижение компенсации углеводного обмена на фоне применения арГПП-1 приводит к положительной динамике относительно жировой инфильтрации ткани печени, а также степени фиброза. После 12-недельной терапии дулаглутидом в исследовании Y. Seko у пациентов, принимавших участие, произошло значительное снижение жесткости печени по результатам эластографии (с 9,3 до 6,9 кПа) [61]. Обзор, посвященный роли лираглутида в терапии НАЖБП, продемонстрировал снижение процентного содержания жира в печени на основании ультразвукового исследования с 32,99 до 19,59% [43]. В плацебо-контролируемых исследованиях также с использованием лираглутида значительное уменьшение процентного содержания жира в печени было зафиксировано с помощью методов магнитного резонанса: 32% содержания жира в печени фиксировалось при использовании плацебо и 14% – при использовании арГПП-1 к концу терапии [62]. Касательно лираглутида с 2012 г. были проведены небольшие неконтролируемые исследования, результаты которых говорили о снижении жировой инфильтрации печени на основании МРТ на 32% от исходного уровня [63]. На фоне приема эксенатида при ультразвуковом исследовании диагностировано в некоторой степени уменьшение жировой инфильтрации печени [39].

Также важно оценить динамику гистологической картины ткани печени на фоне применения арГПП-1. Опубликованный S. Ghosal et al. метаанализ оценивал эффекты арГПП-1 на НАЖБП. Выяснилось, что использование эксенатида снижало степень активности НАСГ у лабораторных мышей за счет ингибирования притока свободных жирных кислот в печень и окислительного стресса [64]. Результаты, полученные у лабораторных животных, также подтверждены в клинических исследованиях у людей. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что лираглутид был одним из двух представителей группы арГПП-1, участвующих в исследовании, который продемонстрировал положительное влияние на гистологическое разрешение НАСГ [62]. Между тем не наблюдалось существенных различий между группой получавшей лираглутид и группой принимавшей плацебо в плане улучшения стадии фибро-

за печени по результатам биопсии [62]. P. Newsome et al. провели двойное слепое рандомизированное исследование с участием 320 пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и фиброзом печени стадии F1-F3. Процент пациентов, у которых было достигнуто разрешение НАСГ по результатам гистологического исследования на терапии семаглутидом, составил 59% по сравнению с группой плацебо, где только 17% пациентов достигли разрешения. Тем не менее по результатам исследования влияния семаглутида на степень фиброза у пациентов с НАЖБП не было существенной разницы по сравнению с группой плацебо (43% и 33% соответственно) [58]. Несмотря на имеющиеся, казалось бы, показательные данные о положительном влиянии арГПП-1 на морфологически выявляемое воспаление и фиброз в ткани печени, данные метаанализа исследований последних лет говорят о том, что в настоящее время не хватает крупных высококачественных исследований с достаточно большой продолжительностью и данными биопсии печени [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты группы агонистов рецепторов ГПП-1 демонстрируют положительную динамику в отношении НАЖБП как клинически, так и морфологически. Однако действие арГПП-1 по уменьшению стеатоза, степени воспаления печени и ослаблению повреждения гепатоцитов при НАСГ скорее не прямое, а косвенное. Предполагается, что влияние арГПП-1 является многофакторным: контроль уровня гликемии, нивелирование глюкозотоксичности, снижение уровня циркулирующих липидов, воздействие на инсулинорезистентность, снижение степени висцерального ожирения. Улучшение гистологии печени, полученной при биопсии, на фоне лечения арГПП-1 является существенным доказательством эффективности лечения НАСГ. Несмотря на это, остается открытым вопрос о статистически достоверных показателях гепатопротекции. Необходимо подтвердить протективные свойства арГПП-1 в достаточном количестве завершенных рандомизированных исследований.

Поступила / Received 28.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2022
Принята в печать / Accepted 22.10.2022



Список литературы / References

1. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shetakova M.V. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
2. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. *РМЖ*. 2018;(1):34–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vzaimosvyazi_s_metabolicheskim_sindromom.
Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome. *RMJ*. 2018;(1):34–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vzaimosvyazi_s_metabolicheskim_sindromom.
3. Pierantonelli L., Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease: basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1–e13. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002480>.
4. Day C.P., James O.F.W. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842–845. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2).
5. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1575. <https://doi.org/10.3390/ijms17091575>.
6. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y., McCall S., Bruchette J.L., Diehl A.M. et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):993–999. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.011>.
7. Tappy L., Lê K.A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90(1):23–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009>.

8. Jegatheesan P., De Bandt J.P. Fructose and NAFLD: the multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*. 2017;9(3):230. <https://doi.org/10.3390/nu9030230>.
9. Chandrasekaran K., Swaminathan K., Chatterjee S., Dey A. Apoptosis in HepG2 cells exposed to high glucose. *Toxicol in Vitro*. 2010;24(2):387–396. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.10.020>.
10. Civera M., Urios A., Garcia-Torres M.L., Ortega J., Martinez-Valls J., Cassinello N. et al. Relationship between insulin resistance, inflammation and liver cell apoptosis in patients with severe obesity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(3):187–192. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1070>.
11. Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Ахтаева М.Л., Краснякова Е.А. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? *Медицинский совет*. 2013;(2):46–51. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/963/0>.
Kucheryavy Y.A., Maevskaya E.A., Akhtaeva M.L., Krasnyakova E.A. Nonalcoholic steatohepatitis and intestinal microflora: the question of potential of prebiotic medicines. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(2):46–51. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/963/0>.
12. Gambino R., Bugianesi E., Rosso C., Mezzabotta L., Pinach S., Alemanno N. et al. Different serum free fatty acid profiles in NAFLD subjects and healthy controls after oral fat load. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):479. <https://doi.org/10.3390/ijms17040479>.
13. Салль Т.С., Щербакоева Е.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Бакулин И.Г., Демьянова Е.В. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2021;(4):120–131. <https://doi.org/10.17116/profmed202124041120>.
Sall T.S., Shcherbakova E.S., Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Bakulin I.G., Demyanova E.V. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;(4):120–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202124041120>.
14. Bae C.S., Park S.H. The involvement of p38 MAPK and JNK activation in palmitic acid-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Journal of Life Science*. 2009;19(8):1119–1124.
15. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
16. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секреторных факторов. *Биохимия*. 2013;(1):14–26. Режим доступа: <https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/2013/78-01-0014>.
Penkov D.N., Egorov A.D., Mozgovaya M.N., Tkachuk V.A. Relationship between insulin resistance and adipogenesis: the role of transcription and secreted factors. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;(1):14–26. (In Russ.) Available at: <https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/2013/78-01-0014>.
17. Qiang G., Kong H.W., Xu S., Pham H.A., Parlee S.D., Burr A.A. et al. Lipodystrophy and severe metabolic dysfunction in mice with adipose tissue-specific insulin receptor ablation. *Mol Metab*. 2016;5(7):480–490. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.05.005>.
18. Wu X., Chen K., Williams K.J. The role of pathway-selective insulin resistance and responsiveness in diabetic dyslipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):334–344. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283544424>.
19. Abulizi A., Perry R.J., Camporez J.P.G., Jczak M.J., Petersen K.F., Aspichueta P. et al. A controlled-release mitochondrial protonophore reverses hypertriglyceridemia, nonalcoholic steatohepatitis, and diabetes in lipodystrophic mice. *FASEB J*. 2017;31(7):2916–2924. <https://doi.org/10.1096/fj.201700001R>.
20. Bechmann L.P., Hannivoort R.A., Gerken G., Hotamisligil G.S., Trauner M., Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol*. 2012;56(4):952–964. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.025>.
21. Mota M., Banini B.A., Cazanave S.C., Sanyal A.J. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1049–1061. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.014>.
22. Brandi G., Lorenzo S.D., Candela M., Pantaleo M.A., Bellentani S., Tovoli F. et al. Microbiota, NAFLD, HCC and the potential role of probiotics. *Carcinogenesis*. 2017;38(3):231–240. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx007>.
23. Monsour Jr.H.P., Frenette C.T., Wyne K. Fatty liver: a link to cardiovascular disease—its natural history, pathogenesis, and treatment. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2012;8(3):21. <https://doi.org/10.14797/mdcj-8-3-21>.
24. Buechler C., Wanninger J., Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(23):2801. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i23.2801>.
25. Engel J.A., Jerlhag E. Role of appetite-regulating peptides in the pathophysiology of addiction: implications for pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2014;28(10):875–886. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0178-y>.
26. Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2020;(1):56–63. <https://doi.org/10.14341/omet10336>.
Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2020;(1):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10336>.
27. Dube P.E., Brubaker P.L. Nutrient, neural and endocrine control of glucagon-like peptide secretion. *Horm Metab Res*. 2004;36(11–12):755–760. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826159>.
28. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2017;(4):286–298. <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
Galstyan G.R., Karataeva E.A., Yudovich E.A. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;(4):286–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
29. Раскина К. Долгоживущий человеческий аналог ГПП-1. *Актуальная эндокринология*. 2015;6(1). Режим доступа: <https://actendocrinology.ru/archives/2507>.
Raskina K. Long-lived human analogue of GLP-1. *Aktualnaya Endokrinologiya*. 2015;6(1). (In Russ.) Available at: <https://actendocrinology.ru/archives/2507>.
30. Халимов Ю.Ш., Кузьмич В.Г. Органопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа по результатам доказательных исследований сердечно-сосудистой безопасности. *Медицинский совет*. 2019;(21):189–197. <https://doi.org/10.21518/2019-701X-2019-21-189-197>.
Khalimov Y.S., Kuzmich V.G. Organoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to findings of evidencebased cardiovascular safety studies. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(21):189–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2019-701X-2019-21-189-197>.
31. Scrocchi L.A., Brown T.J., Maclusky N., Brubaker P.L., Auerbach A.B., Joyner A.L., Drucker D.J. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med*. 1996;2(11):1254–1258. <https://doi.org/10.1038/nm1196-1254>.
32. Buteau J. GLP-1 receptor signaling: effects on pancreatic β -cell proliferation and survival. *Diabetes Metab*. 2008;34(Suppl. 2):S73–77. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(08\)73398-6](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(08)73398-6).
33. Fehmann H.C., Habener J.F. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7–37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology*. 1992;130(1):159–166. <https://doi.org/10.1210/endo.130.1.1309325>.
34. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17(6):819–837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>.
35. Cryer P.E. Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology*. 2012;153(3):1039–1048. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1499>.
36. Buse J.B., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Chang C.T., Xu Y. et al. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1300–1303. <https://doi.org/10.2337/dc09-2260>.
37. Henry R.R., Buse J.B., Sesti G., Davies M.J., Jensen K.H., Brett J. et al. Efficacy of Anti-Hyperglycemic Therapies and the Influence of Baseline Hemoglobin A1C: A Meta-Analysis of the Liraglutide Evidence Development Program. *Endocr Pract*. 2011;17(6):906–913. <https://doi.org/10.4158/ep.17.6.906>.
38. Monami M., Dicembrini I., Nreu B., Andreozzi F., Sesti G., Mannucci E. Predictors of response to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(12):1101–1114. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1054-2>.
39. Fan H., Pan Q.R., Xu Y., Yang X.C. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arg Bras de Endocrinol Metabol*. 2013;57(9):702–708. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302013000900005>.
40. Cusi K., Sattar N., Garcia-Perez L.E., Pavo I., Yu M., Robertson K.E. et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diab Med*. 2018;35(10):1434–1439. <https://doi.org/10.1111/dme.13697>.
41. Aroda V.R., Rosenstock J., Terauchi Y., Altuntas Y., Lalic N.M., Morales Villegas E.C. et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724–1732. <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>.
42. Гоникова З.З., Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;(1):113–121. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-113-121>.
Gonikova Z.Z., Nikolskaya A.O., Kirsanova L.A., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A., Sevastyanov V.I. The comparative analysis of the effectiveness of stimulation of liver regeneration by bone marrow cells and total RNA of these cells. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2019;(1):113–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-113-121>.

43. Feng W., Bi Y., Li P., Yin T.T., Gao C.X., Shen S.M. et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*. 2017;9(8):800–809. <https://doi.org/10.1111/jdi.12888>.
44. Gluud L.L., Knop F.K., Vilsboll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMI Open*. 2014;4(12):e005325. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005325>.
45. Sjoberg K.A., Holst J.J., Rattigan S., Richter E.A., Kiens B. GLP-1 increases microvascular recruitment but not glucose uptake in human and rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(4):E355–E362. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00283.2013>.
46. Nogueiras R., Pérez-Tilve D., Veyrat-Durebex C., Morgan D.A., Varela L., Haynes W.G. et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity. *J Neurosci*. 2009;29(18):5916–5925. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5977-08.2009>.
47. Richards P., Parker H.E., Adriaenssens A.E., Hodgson J.M., Cork S.C., Trapp S. et al. Identification and characterization of GLP-1 receptor-expressing cells using a new transgenic mouse model. *Diabetes*. 2014;63(4):1224–1233. <https://doi.org/10.2337/db13-1440>.
48. Baggio L.L., Ussher J.R., McLean B.A., Cao X., Kabir M.G., Mulvihill E.E. et al. The autonomic nervous system and cardiac GLP-1 receptors control heart rate in mice. *Mol Metab*. 2017;6(11):1339–1349. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.08.010>.
49. Szabłowski J.O., Lee-Gosselin A., Lue B., Malounda D., Shapiro M.G. Acoustically targeted chemogenetics for the non-invasive control of neural circuits. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(7):475–484. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0258-2>.
50. Ерофеев А.И., Матвеев М.В., Терехин С.Г., Захарова О.А., Плотникова П.В., Власова О.Л. Оптогенетика – новый метод исследования нейрональной активности. *Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки*. 2015;(3):61–74. Режим доступа: <https://phymath.spbstu.ru/article/2015.29.7>.
- Ерофеев А.И., Матвеев М.В., Терехин С.Г., Захарова О.А., Плотникова П.В., Власова О.Л. The new method for studying neuronal activity: optogenetics. *St Petersburg Polytechnical University Journal: Physics and Mathematics*. 2015;(3):61–74. (In Russ.) Available at: <https://phymath.spbstu.ru/article/2015.29.7>.
51. Gaykema R.P., Newmyer B.A., Ottolini M., Raje V., Warthen D.M., Lambeth P.S. et al. Activation of murine pre-proglucagon – producing neurons reduces food intake and body weight. *J Clin Invest*. 2017;127(3):1031–1045. <https://doi.org/10.1172/JCI81335>.
52. Burmeister M.A., Ayala J.E., Smouse H., Landivar-Rocha A., Brown J.D., Drucker D.J. et al. The hypothalamic glucagon-like peptide 1 receptor is sufficient but not necessary for the regulation of energy balance and glucose homeostasis in mice. *Diabetes*. 2017;66(2):372–384. <https://doi.org/10.2337/db16-1102>.
53. Kooijman S., Wang Y., Parlevliet E.T., Boon M.R., Edelschaap D., Snaterse G. et al. Central GLP-1 receptor signalling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice. *Diabetologia*. 2015;58(11):2637–2646. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3727-0>.
54. Lockie S.H., Heppner K.M., Chaudhary N., Chabenne J.R., Morgan D.A., Veyrat-Durebex C. et al. Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Diabetes*. 2012;61(11):2753–2762. <https://doi.org/10.2337/db11-1556>.
55. Beiroa D., Imbernon M., Gallego R., Senra A., Herranz D., Villarroya F. et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63(10):3346–3358. <https://doi.org/10.2337/db14-0302>.
56. Brierley D.I., de Lartigue G. Reappraising the role of the vagus nerve in GLP-1-mediated regulation of eating. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):584–599. <https://doi.org/10.1111/bph.15605>.
57. Frias J.P., Bonora E., Ruiz L.N., Li Y.G., Yu Z., Milicevic Z. et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021;44(3):765–773. <https://doi.org/10.2337/dc20-1473>.
58. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V. et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
59. O’Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B., Mosenzon O., Pedersen S.D., Wharton S. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637–649. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2).
60. Lomonaco R., Leiva E.G., Bril F., Shrestha S., Mansour L., Budd J. et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care*. 2021;44(2):399–406. <https://doi.org/10.2337/dc20-1997>.
61. Seko Y., Sumida Y., Tanaka S., Mori K., Taketani H., Ishiba H. et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2017;47(11):1206–1211. <https://doi.org/10.1111/hepr.12837>.
62. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., Csermely A., Lonardo A., Targher G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites*. 2021;11(2):73. <https://doi.org/10.3390/metabo11020073>.
63. Patel Chavez C., Cusi K., Kadiyala S. The emerging role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):29–38. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab578>.
64. Ghosal S., Datta D., Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep*. 2021;11(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01663-y>.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotoval@mail.ru

Федорова Алена Игоревна, врач-эндокринолог, Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 625049, Россия, Тюмень, ул. Магнитогорская, д. 8; fai140996@mail.ru

Кульмаметова Диана Салимжановна, врач-эндокринолог, Областная больница №3; 626150, Россия, Тобольск, микрорайон 3б, д. 24; d.kulmametova@mail.ru

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент, доцент курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.makarova@yahoo.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the Department of Therapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotoval@mail.ru

Alyona I. Fedorova, Endocrinologist, Clinical Hospital “RZD-Medicine”; 8, Magnitogorskaya St., Tyumen, 625049, Russia; fai140996@mail.ru

Diana S. Kulmametova, Endocrinologist, Regional Hospital No. 3; 24, Microdistrict 3b, Tobolsk, 626150, Russia; d.kulmametova@mail.ru

Tatyana S. Dushina, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Resuscitation with a course of Clinical Laboratory Diagnostics Assistant of the Department of Obstetrics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the course of Endocrinology of the Department of Therapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.makarova@yahoo.com