

Влияние лираглуттида на уровни адипокинов и инкретинов у детей с ожирением

Т.В. Чубаров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>, chubarov28@yandex.ru

В.А. Петеркова³, <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>, peterkovava@hotmail.com

О.А. Жданова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>, olga.vr9@yandex.ru

О.Г. Шаршова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>, genvgma@yandex.ru

И.В. Гребенникова², <https://orcid.org/0000-0003-0213-9383>, i.v.grebennikova@inbox.ru

¹ Воронежская детская клиническая больница Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко имени Н.Н. Бурденко; 394024, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Введение. Распространенность ожирения в детской популяции приобрела характер эпидемии, что определяет необходимость разработки эффективных методов терапии. Изучение влияния лекарственной терапии на регуляторные пептиды, такие как адипокины и инкретины, представляет значительный научный и практический интерес.

Цель. Оценить динамику уровней адипокинов и инкретинов в период 12-месячной терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом ожирения у детей.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 20 детей в возрасте 12–18 лет с ожирением II–III степени и морбидным ожирением ($SDS\ IMT \geq 2,5$). Всем пациентам назначался лираглутид в стандартной дозе 3,0 мг в течение 12 мес. Оценивались антропометрические показатели (масса тела, $SDS\ IMT$) и уровни адипокинов и инкретинов (лептин, спексин, грелин, обестатин, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагон, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, глиментин, оксиглютатин) до начала терапии, через 1, 4 и 12 мес. лечения.

Результаты. На фоне терапии лираглутидом отмечено достоверное снижение массы тела и $SDS\ IMT$ ($p < 0,05$). Выявлено значимое снижение концентрации спексина, глюкагоноподобного пептида-1, обестатина в плазме крови и повышение концентрации глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и оксиглютатина в сыворотке крови. Установлены достоверные корреляционные связи между динамикой $SDS\ IMT$ и уровнями лептина ($r = 0,558$; $p < 0,001$), глюкагоноподобного пептида-1 ($r = 0,366$; $p = 0,026$) и обестатина ($r = -0,364$; $p = 0,023$).

Выводы. Терапия лираглутидом приводит не только к снижению массы тела, но и к значимым изменениям в профиле адипокинов и инкретинов у детей с ожирением. Динамика изученных биомаркеров, в частности лептина, глюкагоноподобного пептида-1 и обестатина, может быть использована для прогнозирования эффективности терапии аналогами глюкагоноподобного пептида-1.

Ключевые слова: ожирение, дети, лираглутид, адипокины, инкретины, лептин, глюкагоноподобный пептид-1, обестатин

Для цитирования: Чубаров ТВ, Петеркова ВА, Жданова ОА, Шаршова ОГ, Гребенникова ИВ. Влияние лираглуттида на уровни адипокинов и инкретинов у детей с ожирением. *Медицинский совет*. 2025;19(19):114–121. <https://doi.org/10.21518/ms2025-493>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of liraglutide on adipokine and incretin levels in children with obesity

Timofey V. Chubarov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>, chubarov28@yandex.ru

Valentina A. Peterkova³, <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>, peterkovava@hotmail.com

Olga A. Zhdanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>, olga.vr9@yandex.ru

Olga G. Sharshova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>, genvgma@yandex.ru

Irina V. Grebennikova², <https://orcid.org/0000-0003-0213-9383>, i.v.grebennikova@inbox.ru

¹ Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 16, Zdorovya Lane, Voronezh, 394024, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

³ Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Introduction. The prevalence of obesity in the pediatric population has reached epidemic proportions, necessitating the development of effective therapies. Studying the effect of pharmacotherapy on regulatory peptides such as adipokines and incretins is of significant scientific and practical interest.

Aim. To assess the dynamics of adipokine and incretin levels during 12-month therapy with the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist liraglutide in children with obesity.

Materials and methods. A single-center prospective study included 20 children aged 12–18 years with obesity grades II–III and morbid obesity (SDS BMI ≥ 2.5). All patients received liraglutide at a standard dose of 3.0 mg for 12 months. Anthropometric parameters (body weight, SDS BMI) and levels of adipokines and incretins (leptin, spexin, ghrelin, obestatin, GLP-1, glucagon, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glicentin, oxyntomodulin) were assessed before treatment, after 1, 4, and 12 months of therapy.

Results. Liraglutide therapy resulted in a significant reduction in body weight and SDS BMI ($p < 0.05$). A significant decrease in the concentration of spexin, glucagon-like peptide-1, and obestatin in blood plasma and an increase in the concentration of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and oxyntomodulin in blood serum were detected. Significant correlations were found between SDS BMI dynamics and levels of leptin ($r = 0.558$; $p < 0.001$), GLP-1 ($r = 0.366$; $p = 0.026$), and obestatin ($r = -0.364$; $p = 0.023$).

Conclusions. Liraglutide therapy leads not only to weight loss but also to significant changes in the adipokine and incretin profile in children with obesity. The dynamics of the studied biomarkers, particularly leptin, glucagon-like peptide-1, and obestatin, can be used to predict the effectiveness of glucagon-like peptide-1 analog therapy.

Keywords: obesity, children, liraglutide, adipokines, incretins, leptin, glucagon-like peptide-1, obestatin

For citation: Chubarov TV, Peterkova VA, Zhdanova OA, Sharshova OG, Grebennikova IV. The effect of liraglutide on adipokine and incretin levels in children with obesity. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-493>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема ожирения приобретает все более угрожающие масштабы, превращаясь в настоящую эпидемию. Статистические данные свидетельствуют о том, что с 1990 г. распространность избыточного веса среди взрослого населения выросла более чем в 2 раза, а среди подростков – в 4. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире в 2024 г. около 35 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточную массу тела, а среди детей и подростков старше 5 лет в 2022 г. было 390 млн, страдающих от избыточного веса¹.

Ожирение в детском и подростковом возрасте представляет серьезную угрозу для здоровья. Оно повышает вероятность развития таких неинфекционных заболеваний, как диабет второго типа и патологию сердечно-сосудистой системы. Кроме того, ожирение в юном возрасте нередко влечет за собой психосоциальные проблемы: снижает успеваемость, ухудшает качество жизни и может стать причиной буллинга и дискриминации со стороны сверстников [1]. К тому же дети с избыточным весом часто сохраняют его и во взрослом возрасте, что существенно повышает риск возникновения хронических заболеваний в будущем [2].

Жировые клетки (адипоциты) не просто накапливают энергию, но и выполняют эндокринную функцию, выделяя биологически активные вещества – адипокины. Эти молекулы участвуют в регуляции метаболических процессов и могут способствовать развитию осложнений, связанных с ожирением. Среди адипокинов – лептин, спексин, адипонектин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкины-6 и -8. Они играют важную роль в процессах, связанных с формированием атеросклероза, а также в регуляции обмена липидов и углеводов [3].

Особое место среди адипокинов занимает лептин – пептидный гормон, который является ключевым регулятором

энергетического баланса в организме. Он влияет на пищевое поведение, массу тела, репродуктивные функции, процессы липолиза и ангиогенеза, а также участвует в регуляции воспалительных и иммунных реакций [4]. Взаимодействуя с рецепторами в дугообразном ядре гипоталамуса, лептин подавляет выработку веществ, стимулирующих аппетит (например, нейропептида Y и агути-подобного пептида), и усиливает производство медиаторов, подавляющих аппетит, таких как пропиомеланокортин [5, 6]. Кроме того, лептин может способствовать развитию атеросклероза: он воздействует на активность NO-синтазы в эндотелии, провоцирует окислительный стресс и накопление активных форм кислорода, что стимулирует пролиферацию и миграцию клеток сосудистой стенки [7]. Также лептин влияет на репродуктивную функцию, усиливая секрецию гонадолиберина в гипоталамусе [8]. Однако при лептинерезистентности, когда уровень лептина в крови постоянно повышен, его физиологические эффекты могут ослабевать [9].

Еще один важный пептид, который в основном вырабатывается белой жировой тканью, – спексин. Он способен снижать аппетит, уменьшать болевую чувствительность, оказывать анксиолитическое и антидепрессантное действие [10]. В настоящее время ученые исследуют возможность использования спексина в качестве биомаркера для выявления кардиометаболических нарушений.

Важную роль в регуляции аппетита и метаболизма играют пептиды, которые вырабатываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). После приема пищи они попадают в кровоток и стимулируют секрецию инсулина. Среди наиболее изученных инкретинов – глюкозозависимый инсулинопротонный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Глюкагон, который вырабатывается α -клетками островков Лангерганса, также оказывает значительное влияние на обмен веществ. Он стимулирует распад гликогена в печени (гликогенолиз), активирует глюконеогенез, липолиз и кетогенез. Кроме того, глюкагон положительно влияет на работу сердца, усиливая

¹ World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

ино- и хронотропный эффекты, улучшает кровоснабжение скелетных мышц и повышает уровень катехоламинов [11].

ГИП, который выделяется К-клетками слизистой оболочки тонкой кишки, способствует высвобождению глюкагона из панкреатических α -клеток и участвует в формировании жировой ткани [12]. В отличие от ГПП-1, ГИП может оказывать прямое действие на адипоциты, модулируя их активность [13]. ГПП-1, который производится энтероэндокринными L-клетками в дистальных отделах кишечника, играет центральную роль в регуляции глюкозависимой секреции инсулина. Он замедляет моторику желудочно-дуоденальной зоны и способствует появлению чувства насыщения [14].

Еще один продукт секреции L-клеток – глиментин, который образуется из предшественника глюкагона. Его концентрация в плазме крови возрастает после приема пищи, содержащей глюкозу, жиры или аминокислоты [15].

Оксинтомодулин – это пептидный гормон, который, подобно ГПП-1, выделяется L-клетками кишечника в ответ на прием пищи. Он также является продуктом процессинга проглюкагона [16]. Оксинтомодулин эффективно снижает аппетит и потребление пищи, что способствует созданию мощных коагонистов глюкагона и ГПП-1 длительного действия. Агонистическое действие на глюкагон приводит к дополнительному снижению массы тела и стимуляции метаболизма липидов в печени, что делает их особенно эффективными при лечении стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией [16].

Таким образом, жировая ткань и ЖКТ являются источниками разнообразных регуляторных пептидов, которые образуют сложную систему взаимосвязей и контролируют энергетический обмен, аппетит и метаболизм. Нарушения в работе этой системы, такие как лептинерезистентность или дисбаланс между ГИП и ГПП-1, могут стать причиной ожирения и сопутствующих кардиометаболических проблем. Поэтому изучение динамики этих биомаркеров имеет большое значение для оценки эффективности современных методов лечения, в том числе с использованием агонистов рецепторов ГПП-1.

Цель – оценить динамику уровней адипокинов и инкретинов в период 12-месячной терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом ожирения у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое проспективное исследование, в рамках которого анализировалась эффективность применения лираглутида (Энлигрия®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в лечении ожирения у подростков. В исследование были включены 20 детей, жители Воронежа и Воронежской области, в возрасте от 12 до 17 лет 11 мес., средний возраст 14 лет (13; 15), с ожирением II–III степени и морбидным ожирением. Медиана массы тела пациентов составила 98 кг (92; 116), медиана SDS ИМТ – 3,4 (3,0; 3,9). Среди детей было 13 мальчиков (65%). Пациенты в возрасте от 12 до 18 лет вне зависимости от пола, страдающие ожирением II–III степени

или морбидным ожирением (SDS ИМТ $\geq 2,5$), с массой тела от 60 кг.

Критерии невключения: пациенты младше 12 лет, а также те, у кого были диагностированы особые формы ожирения (гипоталамическое, моногенное, синдромальное, ятрогенное), ожирение на фоне нейроэндокринных заболеваний, и те пациенты, кто не желал участвовать в исследовании.

Терапия лираглутидом проводилась путем ежедневных подкожных инъекций в область живота, бедра или плеча. Дозировка препарата увеличивалась поэтапно: в течение 1-й нед. пациенты водили 0,6 мг препарата (1-й стационарный визит), затем доза увеличивалась на 0,6 мг еженедельно до достижения лечебной дозы 3,0 мг или максимально переносимой дозы. Пациенты получали лираглутид в течение 12 мес. Оценка эффективности терапии осуществлялась в 2 этапа: после 4 мес. лечения – в стационарных условиях (2-й визит), а спустя 8 мес. – во время амбулаторного приема у эндокринолога. Итоговая оценка проводилась через 12 мес. терапии посредством комплексного стационарного обследования (3-й визит).

Исследование адипокинов и инкретинов в крови проводилось до начала терапии лираглутидом, через 1, 4 мес. терапии и по окончании применения препарата. Для анализа уровня грелина, ГИП, лептина, глиментина и окситомодулина применялась сыворотка крови. Концентрацию спексина, обестатина, ГПП-1 и глюкагона определяли в плазме крови. Для выполнения всех исследований применялся метод конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА), выполненный на автоматическом анализаторе открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), производства США. Количественное определение грелина, ГИП в сыворотке крови выполнено с использованием набора реагентов RayBiotech, Inc, США; спексина – реагентов фирмы Phoenix Pharmaceuticals Inc, США; лептина – набора реагентов LeptinElisa, Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада; глиментина, окситомодулина в сыворотке крови – набора реагентов фирмы Blue Gene Biotech, Китай; обестатина, ГПП-1, глюкагона – фирмы Yanaihara Institute Inc., Япония.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России и соответствовало законодательным требованиям РФ и международным этическим стандартам. Все участники и их законные представители дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки данных использовались программы Microsoft Office «Excel 2010» и Statistica 6.0. Распределение данных проверялось с помощью критерия Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (Me 25; 75). Для анализа качественных признаков вычислялись абсолютная и относительная частоты. Для анализа изменений в группах до и после терапии применялись критерий Уилкоксона и дисперсионный анализ повторных измерений. Статистическая значимость принималась на уровне 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены значения показателей массы тела, ИМТ, уровней адипокинов и инкретинов до назначения лечения, в период применения и после отмены лираглутидом.

В таблице отражены данные об изменениях уровня адипокинов и инкретинов у пациентов в динамике: до начала терапии лираглутидом и в различные периоды ее проведения.

Уже через месяц после начала лечения отмечалось снижение массы тела (до 94 [87; 101] кг) и SDS ИМТ – до 2,88 (2,7; 3,4), $p = 0,027$, а также изменения в уровне некоторых адипокинов. Так, уровень ГПП-1 снизился до 2,5 (1,8; 5,0), а лептина – до 39,6 (25,7; 49,6).

По истечении 4 мес. тенденция к снижению массы тела и SDS ИМТ сохранилась. Получено достоверное уменьшение значений SDS ИМТ ($p = 0,050$). Уровень спексина остался примерно на том же уровне, что и до начала терапии, а уровень лептина продолжал снижаться по сравнению с исходным уровнем, но достоверных отличий не получено.

По завершении годового курса терапии масса тела и SDS ИМТ продолжали снижаться. Отмечались значительные изменения в уровне адипокинов: уровень спексина снизился до 0,05 (0,03; 0,06), а грелина – до 1,8

(0,9; 3,9). Также было выявлено достоверное повышение концентрации обестатина в крови на фоне терапии лираглутидом.

Концентрация ГПП-1 до терапии лираглутидом у большинства пациентов выше референтных значений (медиана составила 11,9 нг/мл). Уже через месяц терапии наблюдалось достоверное снижение концентрации ГПП-1 в крови до 2,5 нг/мл (1,8; 5,0), в последующем значения ГПП-1 у пациентов, получающих лираглутид, сохранялись на том же уровне – 2,1–1,8 (0,9; 3,9) нг/мл.

Уровень глюкагона до терапии лираглутидом более чем в 3 раза выше референтных значений. Через 1 мес. и 4 мес. терапии отмечалось снижение концентрации глюкагона в крови до референтных значений с последующим повышением к 12-му мес. терапии. ГИП и глицептин к началу лечения находились в референсных значениях. При проведении терапии лираглутидом отмечалось повышение концентрации ГИП в крови, достоверные отличия выявлены через 12 мес. от начала лечения. Уровень глицептина не претерпел значимых изменений, так же как и уровень грелина, который оставался значительно повышенным через 4 мес. терапии лираглутидом.

В отношении обестатина и оксиглюкагонина получены разнонаправленные изменения показателей в различные периоды терапии (рисунок).

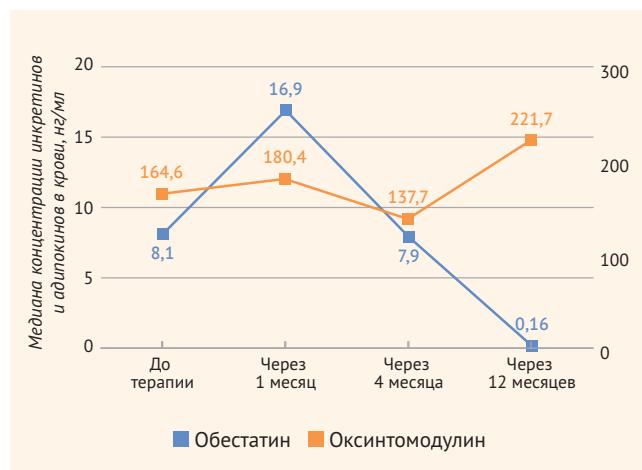
● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика уровня адипокинов и инкретинов до назначения и в период терапии лираглутидом, Me (25, 75 перцентили)

● **Table 1.** Comparative analysis of the level of adipokines and incretins before and during the therapy with liraglutide, Me (the 25th; 75th percentiles)

Показатели	До терапии ¹	Через 4 мес. терапии ²	Через 12 мес. терапии ³	p^*
Масса тела, кг	98,0 (92; 116)	90,0 (81; 110)	84 (79; 117)	-
SDS ИМТ	3,4 (3,0; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)	2,5 (2,3; 3,9)	^{1,2} 0,050 ^{1,3} 0,025
Спексин, нг/мл	0,57 (0,54; 0,57)	0,58 (0,09; 0,58)	0,05 (0,03; 0,06)	^{1,3} <0,0001
Лептин, нг/мл	49,5 (35,1; 76,6)	38,8 (24,6; 48,2)	34,1 (16,2; 82,3)	-
ГПП-1, нг/мл	11,9 (7,5; 27,5)	2,1 (0,9; 2,6)	1,8 (0,9; 3,9)	^{1,3} p = 0,0007
Грелин, пг/мл	2531,5 (1565,0; 6525,9)	3992,9 (1259; 6726,8)	-	-
Обестатин, нг/мл	8,1 (6,5; 22,6)	7,9 (3,8; 46,5)	0,16 (0,13; 0,71)	^{1,2} p = 0,010 ^{1,3} p = 0,001
ГИП, пг/мл	0,48 (0,2; 0,7)	1,2 (0,3; 4,3)	1,2 (0,9; 2,8)	^{1,3} p = 0,05
Глюкагон, пг/мл	340,7 (124,2; 493,8)	20,2 (8,7; 36,0)	254,1 (0,1; 344,7)	-
Глицептин, пг/мл	196,8 (145,8; 262,2)	213,5 (94,7; 365,9)	204,2 (155,0; 257,0)	-
Оксиглюкагон, нг/мл	164,6 (138,3; 173,3)	137,7 (134,8; 178,7)	221,7 (191,2; 594,9)	^{1,2} p = 0,025 ^{1,3} p < 0,0001

Примечание. * указаны достоверные отличия между группами в соответствии с номерами стационарных визитов (критерий Уилкоксона). ¹ – первый стационарный визит; ² – второй стационарный визит; ³ – третий стационарный визит. ГИП – глюкозависимый инсулиноподобный полипептид, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.

- **Рисунок.** Динамика концентрации обестатина и окситомодулина в крови на фоне терапии лираглутидом
 ● **Figure.** Changes in blood obestatin and oxyntomodulin levels while taking liraglutide therapy



Через 1 мес. терапии лираглутидом отмечалось двукратное увеличение концентрации обестатина в крови. В последующем концентрация обестатина снижалась, минимальные значения получены через 12 мес. терапии. Медиана концентрации окситомодулина также увеличилась через месяц терапии с последующим снижением через 4 мес. лечения и резким повышением после 12 мес. ведения лираглуттида.

Выполнен корреляционный анализ между SDS ИМТ и концентрациями адипокинов и инкретинов в крови через 4 мес. терапии (табл. 2).

Получены достоверные корреляционные связи между SDS ИМТ и концентрацией лептина, ГПП-1 и обестатина в крови. При снижении значений SDS ИМТ наблюдается снижение уровня лептина и ГПП-1 и повышение уровня обестатина в крови.

Проведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязи между изменениями концентраций различных адипокинов и инкретинов в крови на протяжении 12 мес. терапии (табл. 3).

Снижение уровня спексина в процессе терапии лираглуттидом сопровождалось снижением уровня обестатина в крови и повышением концентрации ГИП и окситомодулина. Динамика уровня лептина положительно коррелировала со снижением ИМТ пациентов. Уменьшение значений ГПП-1 в крови на фоне приема эндогенного аналога ГПП-1 было связано со снижением показателей обестатина и глюкагона и повышением ГИП. Грелин положительно коррелировал с уровнем ГИП в крови, а для обестатина получены отрицательные корреляционные связи с ГИП и окситомодулином в крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение лираглуттида в дозе 3,0 мг на протяжении года у детей с ожирением демонстрирует значительное уменьшение стандартного отклонения индекса массы тела (SDS ИМТ). Уменьшение значений ИМТ

● **Таблица 2.** Корреляционная связь динамики SDS ИМТ и уровня адипокинов

● **Table 2.** Correlation between changes in SDS BMI and the level of adipokines

Показатели	r	p
Лептин	0,558	<0,001
Спексин	-0,427	0,098
Грелин	-0,020	0,955
ГПП-1	0,366	0,026
ГИП	-0,085	0,792
Глюкагон	0,111	0,614
Обестатин	-0,364	0,023
Глиментин	0,226	0,166
Окситомодулин	-0,007	0,964

ГИП – глюкозависимый инсулинопротропный полипептид, ГПП-1 – глюкагоноподобный полипептид-1.

● **Таблица 3.** Корреляционные связи динамики уровней адипокинов и инкретинов в крови

● **Table 3.** Correlations between changes in blood adipokine and incretin levels

Показатели	Спексин	Лептин	ГПП-1	Грелин	Обестатин
SDS ИМТ	-	r = 0,52	-	-	-
Обестатин	r = 0,66	-	r = 0,36	-	-
ГИП	r = -0,47	-	r = -0,59	r = 0,93	r = -0,56
Глюкагон	-	-	r = 0,56	-	-
Окситомодулин	r = -0,79	-	-	-	r = -0,34

Примечание. *p < 0,05 (коэффициент корреляции Спирмена). ГИП – глюкозависимый инсулинопротропный полипептид.

приводило к снижению концентрации лептина, основного адипокина, продуцируемого жировой тканью. Получена положительная корреляционная связь изменений лептина и SDS ИМТ.

Снижение массы тела приводило также к значительному уменьшению уровня спексина. Результаты исследования M.B. Ahmed et al. 2025 г. свидетельствуют, что спексин может служить биомаркером чувствительности к лептину у пациентов с ожирением. Увеличение ГПП-1 и снижение ГИП коррелирует с улучшением чувствительности к лептину и уменьшением его уровня в плазме [17]. Мы также получили разнонаправленные изменения концентрации ГПП-1 и ГИП на фоне терапии

лираглутидом. Применение экзогенного аналога ГПП-1 сопровождалось уменьшением концентрации эндогенного ГПП-1 и увеличением ГИП. Динамика чувствительности к лептину на фоне терапии аналогами ГПП-1 требует дополнительного изучения.

Мы не выявили значимых изменений грелина, глюкагона и глицентина на фоне терапии лираглутидом. Грелин положительно коррелировал с ГИП, а глюкагон с ГПП-1. В исследовании О.В. Логвиновой, Е.А. Трошиной 2020 г. уровень грелина плазмы позволяет прогнозировать вероятность клинически значимого снижения массы тела через 3 мес. применения лираглуттида 3,0 мг в сочетании с модификацией образа жизни [18].

Изменения концентрации обестатина и окситомодулина в процессе терапии аналогами ГПП-1 требуют дальнейшего изучения. О.В. Логвинова и др. в 2019 г. не выявили корреляции между исходным уровнем обестатина и выраженной снижением массы тела, ИМТ и окружности талии у пациентов с ожирением на фоне терапии лираглутидом в течение 3 мес. и у пациентов с модификацией образа жизни без медикаментозной терапии. Но исследование авторов также было ограничено небольшим объемом выборки пациентов [19].

На фоне терапии лираглутидом ожирения у детей в нашем исследовании получено уменьшение концентрации обестатина, а также первоначальное снижение с последующим повышением концентрации окситомодулина в крови. Согласно исследованию И.А. Скляник, М.В. Шестаковой 2021 г., терапия лираглутидом у взрослых пациентов приводила к достоверному снижению базальных концентраций окситомодулина, глицентина и площади под кривой ГПП-1, окситомодулина, глицентина. Уровень эндогенного ГПП-1 до начала терапии являлся прогностическим маркером достижения нормогликемии у пациентов. Взаимосвязь динамики изменений гастроинтестинальных гормонов на фоне терапии лираглутидом ожирения у детей и показателей углеводного и жирового обмена требуют дальнейшего изучения [20].

ВЫВОДЫ

Терапия лираглутидом в дозе 3,0 мг в течение 12 мес. приводила к достоверному снижению SDS ИМТ у детей с ожирением и является эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения. На фоне лечения отмечалась значимая динамика уровней адипокинов и инкретинов: снижение концентрации спексина, ГПП-1, обестатина в плазме крови и повышение концентрации ГИП и окситомодулина в сыворотке крови.

Выявлены положительные корреляционные связи SDS ИМТ и уровня лептина в плазме крови, спексина и обестатина плазмы, отрицательные – спексина с ГИП и окситомодулином сыворотки крови. Снижение эндогенного уровня ГПП-1 на фоне терапии лираглутидом положительно коррелировало с уровнем обестатина и глюкагона и отрицательно – с концентрацией ГИП в сыворотке крови. Уровень обестатина отрицательно коррелировал с концентрацией ГИП и окситомодулина в сыворотке крови у детей на фоне терапии аналогом ГПП-1. Восстановление баланса системы работы инкретиновых гормонов, адипокинов и устранение лептинерезистентности на фоне приема Энлигрии способствует клинически значимому снижению массы тела у детей и профилактике сопутствующих кардиометаболических проблем.

Полученные данные вносят дополнительный вклад в изучение динамики инкретинов и адипокинов в процессе медикаментозной терапии ожирения аналогом ГПП-1 лираглутидом. Продолжение исследований позволит выявить дополнительные прогностические факторы, способствующие клинически значимому снижению массы тела при комплексном лечении конституционально-экзогенного ожирения с использованием лираглуттида и усовершенствовать терапевтические алгоритмы для данного заболевания.

Поступила / Received 05.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2025

Принята в печать / Accepted 30.10.2025

Список литературы / References

1. Романица АИ, Поляков ВМ, Погодина АВ, Мясищев НА, Климкина ЮН, Рычкова ЛВ. Подросток с ожирением: социально-психологический портрет. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):179–187. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.21>. Romanitsa AI, Polyakov VM, Pogodina AV, Myasishchev NA, Klimkina YuN, Rychkova LV. Obese adolescent: social and psychological portrait. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):179–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.21>.
2. Бережная ИВ, Симакова МА, Захарова ИН. Ожирение – важная педиатрическая проблема, которой педиатры и эндокринологи должны заниматься вместе. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(4):346–350. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201354>. Berezhnaya IV, Simakova MA, Zakhарова IN. Obesity is an important paediatric problem that paediatricians and endocrinologists should address together. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(4):346–350. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201354>.
3. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Slezak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3570. <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>.
4. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary*. 2001;4(1-2):87–92. <https://doi.org/10.1023/a:1012947113197>.
5. Leininger GM, Jo YH, Leshan RL, Louis GW, Yang H, Barrera JG et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab*. 2009;10(2):89–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.06.011>.
6. Li C, Friedman JM. Leptin receptor activation of SH2 domain containing protein tyrosine phosphatase 2 modulates Ob receptor signal transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(17):9677–9682. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.17.9677>.
7. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):47–60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003>.
8. Рыжов ЮР, Шпаков АО, Гзгзян АМ. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):53–61. <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>. Ryzhov YR, Shpakov AO, Gzgzyan AM. The role of leptin in the regulation of the reproductive system and prospects for its use in assisted reproductive technologies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):53–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>.
9. Agarwal A, Durairajayagam D, du Plessis SS. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:112. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-112>.

10. Mills EG, Izzi-Engbeaya C, Abbara A, Comninos AN, Dhillon WS. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(2):97–113. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00438-1>.
11. Петунина НА, Трухина ЛВ, Синицына ЕИ, Шестакова МВ. Глюкагон и α -клетки новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2013;16(3):35–40. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/815>.
12. Petunina NA, Truhina LV, Sinicina EI, Shestakova MV. Glucagon and α -cells as a novel therapeutic target in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2013;16(3):35–40. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/815>.
13. Alexiadou K, Tan TM. Gastrointestinal peptides as therapeutic targets to mitigate obesity and metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2020;20(7):26. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01309-9>.
14. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism.* 2019;96:46–55. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.014>.
15. Романцова ТИ. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(1):3–11. <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
16. Romantsova TI. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and Metabolism.* 2018;15(1):3–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
17. Ahmed MB, Habib AM, Badran S, Alsherawi A, Syed A, Khoogaly H et al. Spexin is a biomarker of the process that regulates leptin sensitivity. *Peptides.* 2025;190:171416. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2025.171416>.
18. Логвинова ОВ, Трошнина ЕА. Прогнозирование раннего ответа на терапию агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(1):3–12. Режим доступа: <https://doi.org/10.14341/omet12274>.
19. Логвинова ОВ, Трошнина ЕА, Мазурина НВ. Исходные уровни грелина и обестината в плазме крови не предсказывают эффективность модификации образа жизни и терапии лираглутидом в суточной дозе 3,0 мг при первичном ожирении. В: *Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: сборник тезисов 8-го (26-го) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 22–25 мая 2019 г.* М.: УП Принт; 2019. С. 315–316. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mufpz>.
20. Скляник ИА, Шестакова МВ. Прогностические факторы нормализации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при применении лираглуттида в дозе 3,0 мг в сутки. *Терапевтический архив.* 2021;93(10):1203–1208. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201070>.
21. Sklyanik IA, Shestakova MV. Prognostic factors for the carbohydrate metabolism normalization in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity using liraglutide 3.0 mg per day. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(10):1203–1208. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201070>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Петеркова, Т.В. Чубаров

Концепция и дизайн исследования – Т.В. Чубаров

Написание текста – О.А. Жданова, О.Г. Шаршова

Сбор и обработка материала – О.Г. Шаршова, И.В. Гребенникова

Обзор литературы – О.Г. Шаршова, И.В. Гребенникова

Анализ материала – О.А. Жданова, О.Г. Шаршова

Статистическая обработка – О.А. Жданова, И.В. Гребенникова

Редактирование – Т.В. Чубаров, О.А. Жданова

Утверждение окончательного варианта статьи – В.А. Петеркова, Т.В. Чубаров

Contribution of authors:

Concept of the article – Valentina A. Peterkova, Timofey V. Chubarov

Study concept and design – Timofey V. Chubarov

Text development – Olga A. Zhdanova, Olga G. Sharshova

Collection and processing of material – Olga G. Sharshova, Irina V. Grebennikova

Literature review – Olga G. Sharshova, Irina V. Grebennikova

Material analysis – Olga A. Zhdanova, Olga G. Sharshova

Statistical processing – Olga A. Zhdanova, Irina V. Grebennikova

Editing – Timofey V. Chubarov, Olga A. Zhdanova

Approval of the final version of the article – Valentina A. Peterkova, Timofey V. Chubarov

Информация об авторах:

Чубаров Тимофей Валерьевич, д.м.н., главный врач, руководитель Эндокринологического центра, Воронежская детская клиническая больница Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко имени Н.Н. Бурденко; 394024, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; доцент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; chubarov25@yandex.ru

Петеркова Валентина Александровна, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии, научный руководитель Института детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; peterkovava@hotmail.com

Жданова Ольга Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии, Воронежская детская клиническая больница Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко имени Н.Н. Бурденко; 394024, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; olga.vr9@yandex.ru

Шаршова Ольга Геннадьевна, заместитель главного врача по медицинской части, заведующая эндокринологическим отделением, врач детский эндокринолог, Воронежская детская клиническая больница Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко имени Н.Н. Бурденко; 394024, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; genvgma@yandex.ru

Гребенникова Ирина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; l.v.grebennikova@inbox.ru

Information about the authors:

Timofey V. Chubarov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Head of the Endocrinological Center, Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 16, Zdorovya Lane, Voronezh, 394024, Russia; Associate Professor of the Department of Propae-deutics of Childhood Diseases and Polyclinic Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; chubarov25@yandex.ru

Valentina A. Peterkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Scientific Director of the Institute of Pediatric Endocrinology of the Endocrinology Research Center, Chief Freelance Pediatric Specialist Endocrinologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatric Endocrinology-Diabetology; Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; peterkovava@hotmail.com

Olga A. Zhdanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 16, Zdorovya Lane, Voronezh, 394024, Russia; Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; olga.vr9@yandex.ru

Olga G. Sharshova, Deputy Chief Physician on the medical part, Head of the Endocrinology Department, Pediatric Endocrinologist, Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 16, Zdorovya Lane, Voronezh, 394024, Russia; genvgma@yandex.ru

Irina V. Grebennikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; I.v.grebennikova@inbox.ru