КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ ИНКРЕТИНОВОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА

Быков Ю. В.[1], Беккер Р. А.[2]

[1]Ставропольский государственный медицинский университет
Ставрополь, Россия
[2]Университет имени Бен-Гуриона
Беэр-Шева, Израиль

Введение. Инкретиномиметики, или агонисты рецепторов к эндогенным инкретинам, глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1) и глюкозо-индуцируемому пептиду (ГИП), являются эффективными средствами лечения ожирения. Однако в реальной клинической практике их эффективность ниже той, которая была продемонстрирована в клинических исследованиях [1].

Углублённое понимание как нормальной физиологии инкретиновой системы мозга, так и патологических особенностей её функционирования при ожирении может помочь преодолеть резистентность того или иного пациента к терапии инкретиномиметиками. В каждом конкретном случае эта резистентность может быть обусловлена разными механизмами [1].

Так, с помощью флуоресцентных меток и радиолигандов было показано, что при обычных дозах пептидные инкретиномиметики быстро и легко проникают через фенестрированный эндотелий капилляров в триггерную зону рвоты на дне IV желудочка (*area postrema*), а также в ядро одиночного пути (*nucleus tractus solitarii*) и в латеральные ядра медиобазального гипоталамуса (*eminentia mediana*), в частности в его дугообразное ядро (*arcuate nucleus*) – главный центр регуляции аппетита и насыщения [2].

В этих участках мозга процент занятости рецепторов к ГПП-1 близок к насыщению уже при стандартных для лечения ожирения дозах семаглутида (1,0-2,4 мг/нед). Это обеспечивает адекватное подавление гиперфагии у большинства пациентов с ожирением [2].

В то же время проникновение пептидных инкретиномиметиков в более глубокие отделы мозга, прежде всего в вентральную область покрышки (*ventral tegmental area, VTA*) и в прилежащее ядро (*nucleus accumbens, NAcc*), при стандартных их дозах остаётся весьма ограниченным [2].

Оно происходит двумя способами: либо за счёт медленного таницитарного транспорта через эпендиму III желудочка, либо за счёт пассивной диффузии по градиенту концентрации пептида из циркумвентрикулярных органов в более глубокие отделы мозга. При этом концентрация свободного пептида в глубоких ядрах мозга остаётся очень далёкой от константы насыщения (K_d) для рецепторов к ГПП-1. Однако в большинстве случаев проникновения пептидного инкретиномиметика в глубокие отделы мозга просто не требуется для оказания его терапевтического

Репозиторий ГрГМУ

действия – достаточно вторичной передачи сигналов через восходящие полисинаптические тракты [2].

Вместе с тем, некоторым отдельно взятым пациентам с ожирением для адекватного подавления именно гедонистического компонента аппетита необходимо непосредственное воздействие препарата на инкретиновые рецепторы глубоких отделов мозга, и прежде всего на рецепторы так называемого «дофаминового пути удовольствия» (*dopamine pleasure pathway*), связывающего VTA и NAcc. Повышение дозы семаглутида со стандартных 2,4 мг/нед до 7,2 мг/нед значительно увеличивает его проникновение в глубокие отделы мозга по градиенту концентрации [3].

Другой подход к решению проблемы недостаточного подавления именно гедонистического компонента аппетита демонстрирует тирзепатид – двойной агонист одновременно рецепторов к ГПП-1 и к ГИП. Показано, что тирзепатид за счёт влияния на разные, не пересекающиеся между собой субпопуляции нейронов, несущие рецепторы к ГПП-1 или к ГИП, гораздо эффективнее семаглутида подавляет именно гедонистический компонент аппетита. Экспериментальные наблюдения подтвердились и в клинике [4, 5].

У пациентов с давним ожирением и/или с его высокими степенями постепенно развивается локальное нейровоспаление и реактивный глиоз в области гипоталамуса. Это резко снижает чувствительность гипоталамических нейронов к анорексигенным сигналам с инкретиновых и лептиновых рецепторов, одновременно повышая их чувствительность к орексигенномугрелиновому сигналу. Это, в свою очередь, может обуславливать необходимость более высоких доз инкретиномиметиков у таких пациентов [6].

Цель. Представить описание двух клинических случаев пациентов с ожирением и недостаточной эффективностью терапии инкретиномиметиками в стандартных дозах, где именно глубокое понимание физиологии инкретиновой системы мозга помогло оптимизировать терапию и добиться нужной степени снижения массы тела.

Методы исследования. В разное время наблюдались два пациента с ожирением. Пациент № 1, на момент первичного обращения 27-летний, страдал экстремальным ожирением (исходная масса тела = 180 кг при росте 175 см, индекс массы тела (ИМТ) = 58,8).

Пациент № 2, на момент первичного обращения 55-летний бывший американский военнослужащий, страдал морбидным ожирением (масса тела до начала лечения инкретиномиметиками = 154 кг при росте 182 см, ИМТ=46,5). К моменту обращения он уже находился на терапии тирзепатидом в максимально разрешённой инструкцией дозе 15 мг/нед. На ней он за год похудел лишь на 31 кг – до 123 кг, что считал явно недостаточным. Предъявлял жалобы на регулярное возвращение неконтролируемого аппетита ближе к концу недели.

Результаты и их обсуждение. Пациенту № 1 была предложена терапия семаглутидом с доведением дозы до 2,4 мг/нед. Переносимость была хорошей.

Репозиторий ГрГМУ

Однако надёжного подавления аппетита достигнуто не было. Масса тела за 6 мес лечения снизилась лишь на 10 кг. От замены на тирзепатид пациент отказался. Была предложена плавная эскалация дозы семаглутида до 7,2 мг/нед (3 ручки по 2,4 мг). За 4 месяца набора дозы и последующие 6 месяцев лечения высокодозным семаглутидом 7,2 мг/нед – пациент похудел до 95 кг (почти 50% от исходного веса). После этого доза семаглутида была снижена до 4,8 мг/нед.

Пациенту № 2, с учётом более короткого T½ тирзепатида по сравнению с семаглутидом (~120 ч против 165-184 ч) и вероятной необходимости в более высоких его дозах на фоне морбидного ожирения, было предложено попытаться получить разрешение на off-label применение тирзепатида в нестандартном режиме, с разбивкой на 2 инъекции по 10 мг в неделю. Пациент последовал этой рекомендации. За последующие 12 месяцев ему удалось сбросить ещё 44 кг массы тела и прийти к массе тела около 80 кг, после чего доза тирзепатида была снижена до 5 мг×2 р/нед.

Выводы. Лучшее понимание физиологии инкретиновой системы мозга в норме и при ожирении может помочь добиться эффекта при кажущейся резистентности к инкретиномиметикам, в том числе определить, кому из пациентов могут быть нужны их дозы выше стандартных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heterogeneity of treatment effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis / G. C. Alexander, X. Xiao, S. Dilek [et al.] // JAMA Intern Med. – 2026. – Vol. 186, № 4. – P. 567-577.

2. Baggio, L. L. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease / L. L. Baggio, D. J. Drucker // Mol Metab. – 2021. – Vol. 46. – Art. 101090.

3. Once-weekly semaglutide 7· 2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial / S. Wharton, P. Freitas, J. Hjelmesæth [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2025. – Vol. 13, № 11. – P. 949-963.

4. Downstream interaction by glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide agonism is required for synergistic effects on body weight / C. H. Feetham, M. Ai, I. Culotta [et al.] // Mol Metab. – 2025. – Vol. 99. – Art. 102214.

5. Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial / C. K. Martin, O. T. Carmichael, S. Carnell [et al.] // Nat Med. – 2025. – Vol. 31, № 9. – P. 3141-3150.

6. Update on hypothalamic inflammation and gliosis: Expanding evidence of relevance beyond obesity / A. Huang, D. Yeum, L. E. Sewaybricker [et al.] // Curr Obes Rep. – 2025. – Vol. 14, № 1. – Art. 6.

Репозиторий ГрГМУ