

ДОЗО- И ВРЕМЯЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ ДВОЙНОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ GIP/GLP-1 ТИРЗЕПАТИДА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ В МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ САМОСТИМУЛЯЦИИ МОЗГА У КРЫС

Деданишвили Н.С.,
Пюрвеев С.С.,
Брус Т.В.,
Васильев А.Г.

ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (194000, Санкт-
Петербург, Литовская, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Брус Татьяна Викторовна
e-mail: bant.90@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Несмотря на растущую распространенность эмоционального переедания и ожирения, остаются недостаточно изученными конкретные нейрогормональные механизмы в патогенезе данных патологических процессов. Инкретиновая система может служить важной терапевтической мишенью для коррекции этих расстройств пищевого поведения.

Цель исследования. Изучить влияние двойного агониста рецепторов GIP и GLP-1 тирзепатида на показатели пищевого поведения при экспериментальной моделировании эмоционального переедания, вызванного электрической самостимуляцией мозга у крыс.

Методы. Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар с имплантированными электродами в вентральную область покрышки. Тирзепатид вводили подкожно в дозах 0,05; 0,10 и 0,30 мг/кг курсом в течение 7 суток. Оценивали количество семян, потреблённых животными за 1 минуту, 30 минут, а также на 3-и и 7-е сутки после введения препарата.

Результаты. Показано, что на 30-й минуте после введения тирзепатида статистически значимых изменений пищевой активности не выявлялось. На третьи сутки снижение потребления пищи отмечалось только при максимальной дозе (0,30 мг/кг). На седьмые сутки достоверное анорексигенное действие наблюдалось при дозах 0,10 и 0,30 мг/кг, что свидетельствует о дозо- и времязависимом характере эффекта.

Заключение. Тирзепатид не оказывает выраженного острого влияния на пищевую активность в модели эмоционального переедания на 30-й минуте после введения. При повторном введении препарата выявляется дозо- и времязависимый анорексигенный эффект, проявляющийся снижением потребления пищи на 3-и и 7-е сутки эксперимента. Наиболее выраженное снижение пищевой активности наблюдается при дозах 0,10 и 0,30 мг/кг на 7-е сутки введения.

Ключевые слова: тирзепатид, инкретин, GLP-1, GIP, эмоциональное переедание, самостимуляция мозга, VTA, пищевое поведение

Статья поступила: 03.02.2026
Статья принята: 24.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Васильев А.Г. Дозо- и времязависимое влияние двойного агониста рецепторов GIP/GLP-1 тирзепатида на эмоциональное переедание в модели электрической самостимуляции мозга у крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 162-170. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.20

DOSE- AND TIME-DEPENDENT EFFECTS OF THE DUAL GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONIST TIRZEPATIDE ON EMOTIONAL OVEREATING IN A RAT MODEL OF INTRACRANIAL SELF-STIMULATION

**Dedanishvili N.S.,
Pyurveev S.S.,
Brus T.V.,
Vasiliev A.G.**

St. Petersburg State Pediatric Medical
University (Litovskaya str., 2, St. Petersburg
194000, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana V. Brus
e-mail: bant.90@mail.ru

ABSTRACT

Background. Despite the increasing prevalence of emotional overeating and obesity, the specific neurohormonal mechanisms involved in the pathogenesis of these pathological processes remain poorly understood. The incretin system may serve as an important therapeutic target for the correction of these eating disorders.

Aim. To study the effects of the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide on feeding behavior parameters in a rat model of emotional overeating induced by intracranial self-stimulation (ICSS).

Methods. Experiments were performed on male Wistar rats with electrodes implanted in the ventral tegmental area. Tirzepatide was administered subcutaneously at doses of 0.05, 0.10, and 0.30 mg/kg for 7 days. Food intake (number of seeds consumed) was assessed at 1 minute, 30 minutes, and on days 3 and 7 after administration.

Results. No statistically significant changes in feeding activity were observed 30 minutes after tirzepatide administration. On the third day, a decrease in food intake was observed only at the maximum dose (0.30 mg/kg). On the seventh day, a significant anorexigenic effect was observed at doses of 0.10 and 0.30 mg/kg, indicating a dose- and time-dependent effect.

Conclusion. Tirzepatide does not exert a significant acute effect on feeding activity in the emotional overeating model at 30 minutes after administration. Repeated administration of the drug revealed a dose- and time-dependent anorexigenic effect, manifested by a decrease in food intake on days 3 and 7 of the experiment. The most pronounced decrease in feeding activity was observed at doses of 0.10 and 0.30 mg/kg on day 7.

Keywords: tirzepatide, incretin, GLP-1, GIP, emotional overeating, brain stimulation, VTA, feeding behavior

Received: 03.02.2026
Accepted: 24.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Brus T.V., Vasiliev A.G. Dose- and time-dependent effects of the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide on emotional overeating in a rat model of intracranial self-stimulation. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 162-170. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.20

ОБОСНОВАНИЕ

Стратегии фармакологического вмешательства, предполагающие одновременное воздействие на несколько регуляторных сигнальных путей, широко рассматриваются в современной медицине для лечения полиэтиологических хронических заболеваний, включая метаболические нарушения, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Концепция полифармакологии предусматривает разработку агентов, воздействующих на несколько биологических мишеней, чтобы повысить терапевтическую эффективность и расширить спектр действия по сравнению с монотаргетными препаратами [1, 2].

Основная идея подобных подходов заключается в повышении эффективности лечения за счет синергизма, возникающего при одновременной активации комплементарных механизмов. Традиционно это реализуется в виде полифармакотерапии, когда пациент получает комбинацию нескольких препаратов [2]. Однако развитие пептидной инженерии позволило перейти к созданию «многофункциональных» молекул, способных воздействовать на несколько фармакологических мишеней одновременно в рамках одного соединения [2].

Большинство таких гибридных пептидов нацелены на рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR). В последние годы ряд многорецепторных агонистов вошёл в клинические исследования как потенциальные средства терапии диабета 2 типа, ожирения и неалкогольного стеатогепатита. Наиболее продвинутым представителем этого класса на сегодняшний день является двойной агонист рецепторов GIP и GLP-1 – тирзепатид [3].

Первые клинические испытания тирзепатида продемонстрировали беспрецедентную эффективность в отношении снижения уровня глюкозы крови и массы тела у пациентов с диабетом 2 типа [4]. Примерно у трети больных, получавших максимальную дозу (15 мг), показатели гликемии достигали нормальных значений, а около 25 % участников исследования теряли не менее 15 % исходной массы тела уже за 26 недель терапии [5, 6]. Дополнительно было показано выраженное снижение концентрации триглицеридов натощак, а анализ индекса инсулинорезистентности (HOMA2-IR) свидетельствовал об улучшении чувствительности тканей к инсулину, которое лишь частично объяснялось снижением массы тела [7, 8].

Такое комплексное улучшение метаболического профиля согласуется с гипотезой о том, что добавление GIP-активности к классической терапии агонистами GLP-1 усиливает контроль гликемии за счёт нескольких механизмов: стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, нормализации функции белой жировой ткани и выраженного анорексигенного эффекта, реализуемого через интеграцию сигналов от обоих рецепторов на уровне центральной нервной системы [6, 8]. При этом предполагается, что ключевую роль в высокой клинической

эффективности тирзепатида играют его специфические фармакологические характеристики в отношении каждого из рецепторов.

Инкретиновая система играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза и пищевого поведения. Основными инкретиновыми гормонами являются глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП/GIP), секретируемые энтероэндокринными клетками кишечника в ответ на приём пищи. Показано, что GLP-1 рецепторы экспрессированы в центрах регуляции поведения и вознаграждения, включая вентральную область покрышки и прилежащее ядро, что может влиять на мотивацию к еде и другие вознаграждения [4]. Активация GLP-1R в этих структурах приводит к снижению потребления пищи и модуляции дофаминергической передачи, что указывает на участие инкретиновой системы в регуляции гедонического компонента питания [5]. Рецепторы GIP также экспрессируются в ЦНС, а их коактивация совместно с GLP-1R рассматривается как перспективный механизм усиления метаболических и поведенческих эффектов [8]. Показано, что агонисты GLP-1RA уменьшают вовлечение вознаграждающих систем, снижая зависимое поведение в моделях расстройств, связанных с употреблением никотина [5].

Однако экспериментальные данные о влиянии двойных GIP/GLP-1 агонистов, таких как тирзепатид, на поведение в условиях гиперактивации системы подкрепления пока крайне ограничены. Показано, что тирзепатид ослабляет дофаминергические сигналы, связанные с алкоголем, и снижает поведенческие проявления, связанные с вознаграждением, что указывает на влияние на центральные механизмы вознаграждения [5].

Таким образом, актуальность исследования заключается в экспериментальной оценке влияния тирзепатида на эмоциональное переживание в модели, индуцированной самостимуляцией мозга. Поскольку данное расстройство характеризуется сочетанными нарушениями регуляции систем подкрепления, пищевой мотивации и энергетического гомеостаза, что делает его принципиально чувствительным к препаратам с комплексным механизмом действия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние двойного агониста рецепторов GIP/GLP-1 тирзепатида на показатели пищевого поведения при экспериментальном моделировании эмоционального переживания, вызванного электрической самостимуляцией мозга у крыс.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Европейской конвенции по содержанию, уходу и выводу из эксперимента лабораторных животных

и одобрено локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 58/03 от 25.09.25 г.).

Выбор животных. В работе были использованы 24 крысы-самца линии Вистар, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 5 особей при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Операции. По достижении крысами массы 250 г были выполнены стереотаксические операции. Крыс наркотизировали препаратом Zoletil® 100 в дозе 50 мг/кг (тилетамин, золазепам, Virbac, Франция), биполярные электроды из нержавеющей стали толщиной 0,2 мм имплантировали с помощью стереотаксического прибора (Harvard Apparatus, США) с соблюдением правил асептики и антисептики. Электроды вживляли в правую VTA по координатам относительно Bregma: AP = -5,3 мм, L = 0,8 мм, H = 8,2 мм.

Исследование реакции самостимуляции. В камере Скиннера (29,2×30,5×24,1 см) педаль (4,5×2,0 см) находилась на высоте 3,0 см над полом. Камера была подключена к компьютеру через интерфейс и управлялась программным обеспечением (ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»). Каждое нажатие на педаль вызывало подачу пачки прямоугольных импульсов длительностью 500 мс с частотой импульсов 100 Гц и длительностью импульсов 1 мс. Животных обучали по 10 мин ежедневно в течение 5 дней. Во время этих сеансов уровень тока регулировали для обеспечения максимальной скорости нажатия педали у каждого животного без нарушения двигательных функций или судорог. Животных, которые не нажимали на педаль более 50 раз за 10-минутные сеансы, исключали из эксперимента. Остальных животных тестировали в течение 30-минутных сеансов в течение 5 дополнительных дней, чтобы установить стабильную базовую скорость ответа [9].

Тест конкуренции самостимуляции и пищевого поведения. После того, как были установлены стабильные показатели самостимуляции, животных переводили на режим пищевой депривации. Крыс в течение 30 минут ежедневно обучали достигать кормушки с большим количеством очищенных семян подсолнуха в течение 5 дней в камере для тестирования самостимуляции. Педаль для самостимуляции при этом отключали. Дальнейшие эксперименты проводили в условиях выбора самостимуляции или потребления пищи: в камеру Скиннера устанавливали кормушку и включали педаль с фиксированной силой тока. Все животные должны были поддерживать стабильный вес [9].

Тест на поведение, вызванное электрической стимуляцией гипоталамуса. После теста конкуренции самостимуляции и пищевого поведения животных переводили на режим свободного доступа

к гранулированному стандартному корму и воде. Животное помещали в специальную камеру на 5 мин, которая содержала кормушку с семенами подсолнуха и несколькими деревянными стружками. В конце этого ознакомительного периода включалась навязанная стимуляция гипоталамуса с интенсивностью тока (10 периодов по 30 с), используемой во время теста конкуренции самостимуляции и пищевого поведения. Регистрировали пищевые реакции или жевания, вызванные стимуляцией [10].

Тест на эмоциональное переживание, вызванное самостимуляцией. В тесте эмоционального переживания у сытых крыс использовалась пороговая сила тока, необходимая для нажатия педали при самостимуляции. Для поиска порога применяли изменения силы тока с шагом 5 мкА. После определения порога стимуляции в камеру Скиннера помещали кормушку и включали педаль для самостимуляции. Определяли количество подходов к кормушке, количество съеденных семян, количество нажатий на педаль при фиксированной пороговой силе тока, параметры пищевого поведения в течение 10 мин. В последующие дни за 20 мин до тестирования вводили препараты, а затем крысу помещали в камеру для изучения переживания, вызванного самостимуляцией мозга [10].

В исследование первоначально были включены 28 животных. После завершения послеоперационного восстановления и этапа обучения самостимуляции 4 животных не сформировали устойчивого поведенческого ответа (не осуществляли нажатия на рычаг), в связи с чем были исключены из дальнейшего эксперимента. Таким образом, в итоговый анализ были включены 24 крысы.

Рандомизация проводилась методом простой случайной выборки с использованием генератора случайных чисел. Перед распределением животных осуществляли стратификацию по массе тела (250 г) для обеспечения сопоставимости групп по исходному показателю. После этого каждому животному присваивался индивидуальный номер, и распределение по группам осуществлялось независимым исследователем, не участвующим в последующем поведенческом тестировании.

Препараты. В исследовании использовался тирзепатид — синтетический пептидный препарат, представляющий собой несбалансированный двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIPR) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R). Тирзепатид (ПАО «ПРОМОМЕД», Российская Федерация) вводили подкожно в область холки в дозах: 0,05, 0,1 и 0,3 мг/кг массы тела в объеме 1 мл/кг, рассчитанном индивидуально по массе животного, курсом в течение 7 дней. 0,9 % стерильный раствор натрия хлорида использовали в качестве контрольного раствора, вводимого подкожно. Через 20 минут после последнего введения крыс тестировали.

Для наглядного представления этапности работы схема экспериментального дизайна приведена на рис. 1.

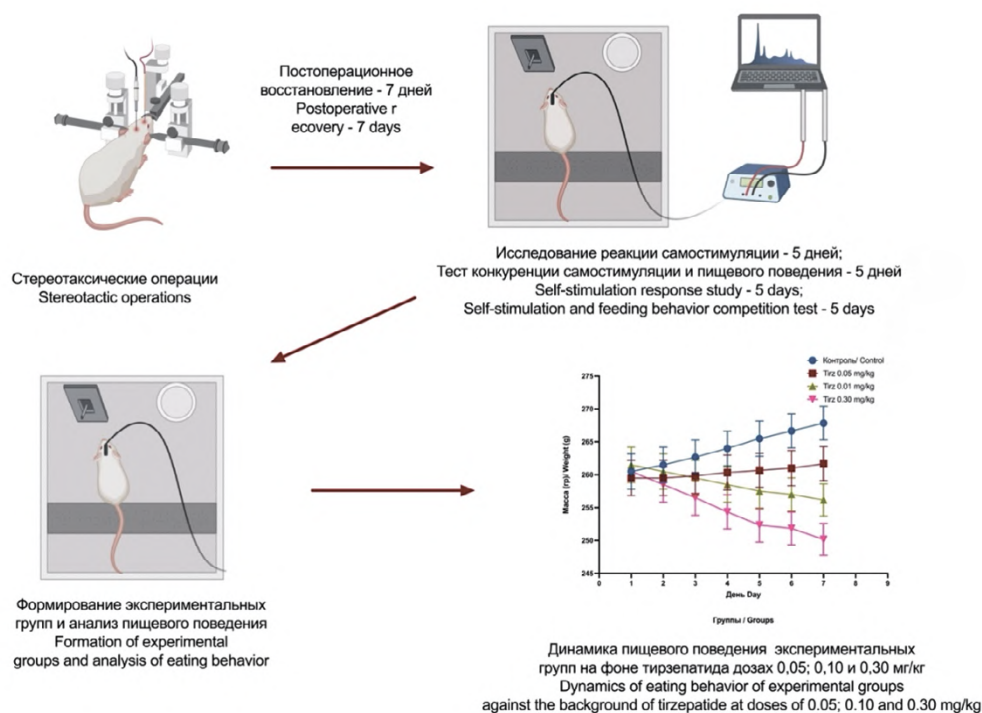


РИС. 1.
Схема дизайна исследования

FIG. 1.
Study design scheme

Статистический анализ. Оценку статистической достоверности проводили с помощью программы GraphPad Prism 10. Данные проверяли на нормальность распределения (тест Шапиро – Уилка). Поскольку распределения не соответствовали нормальному типу, использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с последующим пост-хок тестом Данна. Для анализа динамики показателей во времени применяли критерий Фридмана с парными сравнениями по тесту Уилкоксона – Холма. Уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам критерия Краскела – Уоллиса различия между четырьмя группами были недостоверны ($H = 2,097$, $p = 0,5525$), что указывает на отсутствие общего эффекта фактора дозы на количество съеденных семечек в тесте на 30 минуте после введения препарата. Пост-хок анализ с использованием критерия Данна также не выявил значимых различий между контрольной группой и группами, получавшими вещество в дозах 0,05, 0,10 и 0,30 мг/кг ($p > 0,05$) (рис. 2).

По результатам критерия Краскела – Уоллиса установлено наличие общего эффекта фактора дозы ($H = 9,641$, $p = 0,0219$) на 3 сутки после введения препарата, что свидетельствует о достоверной вариативности медианных значений между группами. Пост-хок анализ с использованием критерия Данна показал, что значимое различие выявлено только между контрольной группой и группой, получавшей

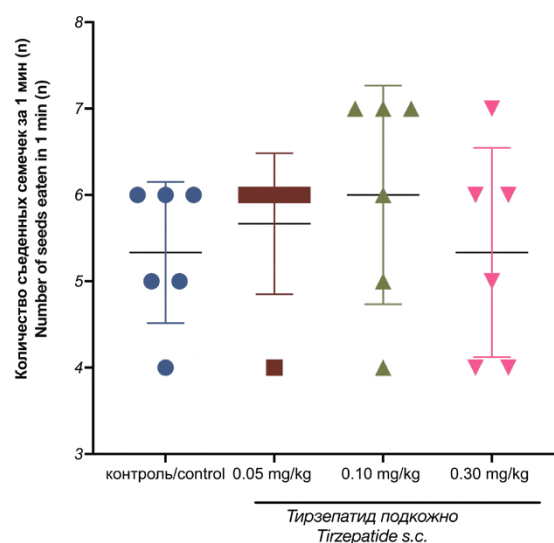


РИС. 2.
Показатель пищевой активности – количество семян, потреблённых животными за 1 минуту, в контрольной группе и группах с введением исследуемого препарата в различных дозах на 30 минуте после введения. Точки представляют индивидуальные значения отдельных животных

FIG. 2.
Feeding activity, defined as the number of seeds consumed per minute, in the control group and in groups receiving the test compound at various doses, assessed at 30 minutes post-administration. Each dot represents an individual animal

исследуемое соединение в дозе 0,30 мг/кг ($p = 0,0265$). При этом различия между контролем и группами 0,05 мг/кг и 0,10 мг/кг значимыми не были (рис. 3).

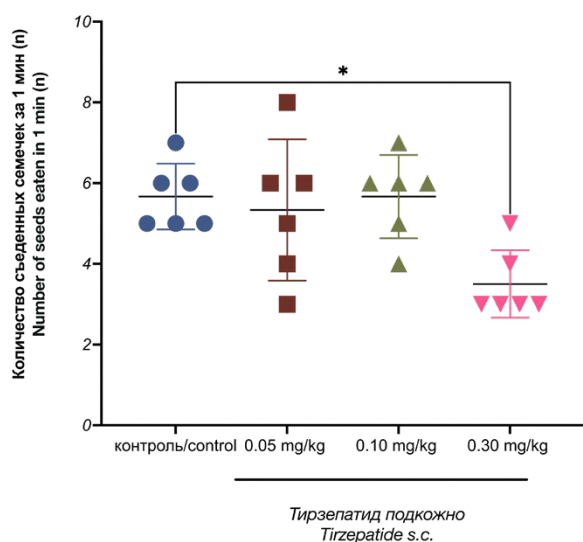


РИС. 3.

Показатель пищевой активности – количество семян, потреблённых животными за 1 минуту, в контрольной группе и группах с введением исследуемого препарата в различных дозах на 3 сутки после введения. Точки представляют индивидуальные значения отдельных животных ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Критерий Краскела – Уоллиса с пост-хок тестом Данна (* $p < 0,05$)

FIG. 3.

Feeding activity, defined as the number of seeds consumed per minute, in the control group and in groups treated with the test compound at various doses on day 3 post-administration ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Each dot represents an individual animal. * $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis test followed by Dunn's post-hoc test)

По результатам критерия Краскела – Уоллиса установлено наличие общего эффекта фактора дозы ($H = 14,16$, $p = 0,0027$) на 7 сутки после введения препарата, что свидетельствует о достоверной вариабельности медианных значений между группами. Пост-хок анализ с использованием критерия Данна показал, что достоверные различия выявлены между контрольной группой и группами, получавшими исследуемое соединение в дозах 0,10 мг/кг и 0,30 мг/кг ($p = 0,0442$). При этом различий между контролем и группой 0,05 мг/кг обнаружено не было (рис. 4).

Анализ динамики массы тела показал различную направленность изменений в зависимости от дозы тирзепатида. В контрольной группе наблюдалось физиологическое увеличение массы тела на протяжении всего периода наблюдения. В группе, получавшей тирзепатид в дозе 0,05 мг/кг, отмечалось замедление прироста массы по сравнению с контролем. В группе 0,10 мг/кг выявлялась тенденция к постепенному снижению массы тела, тогда как при введении 0,30 мг/кг регистрировалось выраженное снижение массы уже со 2–3-х суток эксперимента (рис. 5А).

К 7-м суткам эксперимента межгрупповые различия массы тела были статистически значимыми. По результатам непараметрического анализа Краскела – Уоллиса выявлен общий эффект фактора «доза» ($H = 13,19$, $p < 0,01$). Пост-хок сравнение показало

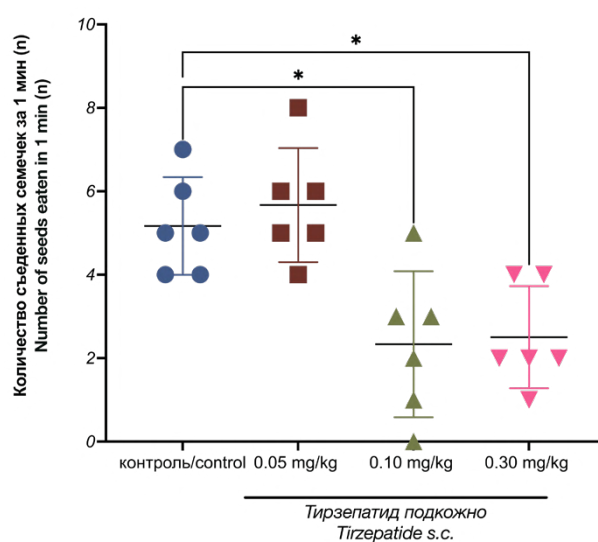


РИС. 4.

Показатель пищевой активности – количество семян, потреблённых животными за 1 минуту, в контрольной группе и группах с введением исследуемого препарата в различных дозах на 7 сутки после введения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Точки представляют индивидуальные значения массы тела отдельных животных. Критерий Краскела – Уоллиса с пост-хок тестом Данна (* $p < 0,05$)

FIG. 4.

Feeding activity, defined as the number of seeds consumed per minute, in the control group and in groups treated with the test compound at various doses on day 7 post-administration ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Each dot represents an individual animal. * $p < 0.05$ (Kruskal – Wallis test followed by Dunn's post-hoc test)

достоверное снижение массы тела в группе тирзепатида 0,30 мг/кг по сравнению с контролем ($p < 0,01$). В группе 0,10 мг/кг также отмечалась статистически значимая разница относительно контрольной группы ($p < 0,05$), тогда как доза 0,05 мг/кг не отличалась от контроля (рис. 5Б).

Таким образом, введение тирзепатида сопровождалось дозозависимым снижением массы тела, наиболее выраженным при дозе 0,30 мг/кг, что подтверждает фармакологическую активность препарата в условиях повторного введения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что тирзепатид оказывает дозо- и времязависимое влияние на показатели пищевого поведения в модели эмоционального переизбытка, индуцированного электрической самостимуляцией мозга. Выявленное постепенное формирование анорексигенного эффекта подтверждает, что влияние двойной активации GLP/GLP-1 рецепторов на поведенческие параметры требует повторного введения и не носит немедленного характера. Подобный профиль действия согласуется с клиническими данными о постепенном снижении аппетита и массы тела при терапии тирзепатидом [11, 12].

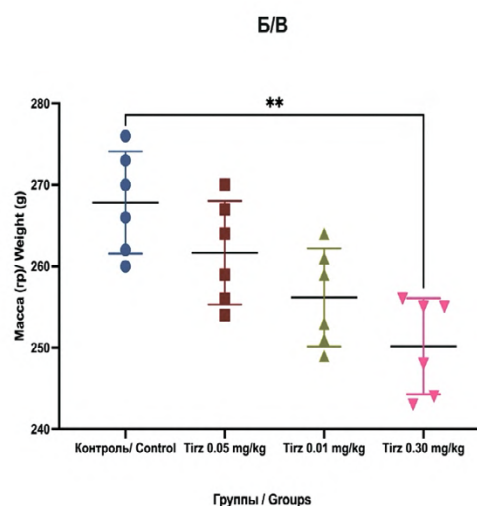
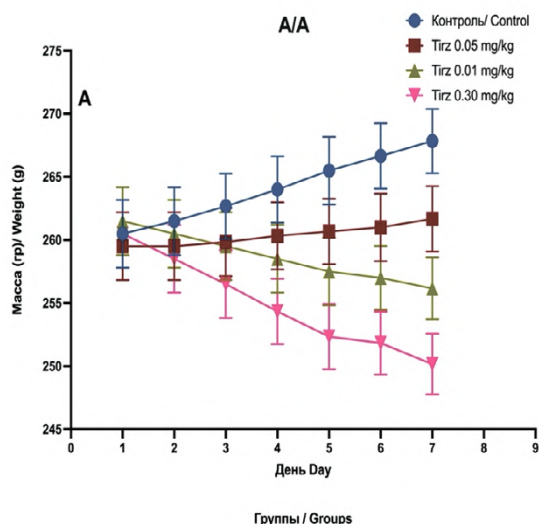


РИС. 5.

Динамика массы тела крыс при введении тирзепатида в течение 7 суток

А – изменение массы тела (Mean $\pm$ SD) в контрольной группе и группах, получавших тирзепатид в дозах 0,05; 0,10 и 0,30 мг/кг.

Б – индивидуальные значения массы тела на 7-е сутки эксперимента с указанием среднего значения (горизонтальная линия). Точки представляют индивидуальные значения массы тела отдельных животных. Критерий Краскела – Уоллиса с пост-хок тестом Данна (** $p < 0,01$).

FIG. 5.

Dynamics of body weight changes in rats during 7 days of tirzepatide administration

A – Body weight changes (Mean $\pm$ SD) in the control group and in groups treated with tirzepatide at doses of 0.05, 0.10, and 0.30 mg/kg.

B – Individual body weight values on day 7 of the experiment, with the group mean indicated by a horizontal line. Each dot represents an individual animal. ** $p < 0.01$ (Kruskal – Wallis test followed by Dunn's post-hoc test).

Отсутствие статистически значимого эффекта через 30 минут после однократного введения препарата, возможно, свидетельствует о том, что кратковременная активация инкретиновых рецепторов не приводят к немедленным изменениям поведенческих реакций в условиях активированной системы подкрепления. Это соответствует данным о том, что центральные эффекты GLP-1 рецепторной активации формируются постепенно и связаны с изменением активности гипоталамических и мезолимбических нейронов [13]. Показано, что блокада эндогенной сигнализации GLP-1R в вентральной области покрышки (VTA) и прилежащем ядре (NAc) привела к значительному увеличению потребления пищи, установив физиологическую значимость для сигнализации GLP-1 в мезолимбической системе вознаграждения [14]. Наше предположение подтверждается исследованиями функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов, получающих GLP-1 агонисты, демонстрируют снижение реактивности центров вознаграждения на пищевые стимулы после нескольких недель терапии, но не в первые дни лечения [15–17].

Выявленное в ходе работы снижение потребления пищи на 3-и сутки только при максимальной дозе указывает на наличие пороговой степени активации рецепторов, необходимой для реализации поведенческого эффекта. Схожие данные о дозозависимости инкретиновых эффектов продемонстрированы в доклинических моделях для GLP-1R агонистов. Показано, что активация центральных GLP-1R подавляет вознаграждение и мотивацию к приему пищи,

взаимодействуя с мезолимбической системой [17]. Показано, что одновременная активация GIPR и GLP-1R усиливает метаболические и поведенческие эффекты по сравнению с изолированной стимуляцией одного рецептора, что подтверждает концепцию синергизма двойных агонистов [18].

Наиболее выраженное снижение пищевой активности к 7-м суткам введения препарата свидетельствует о формировании устойчивого фармакологического эффекта. Клинические исследования демонстрируют аналогичную динамику постепенного усиления анорексигенного действия тирзепатида в течение первых недель терапии [11, 12]. Показано, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа тирзепатид не уступал семаглутиду и превосходил его по среднему изменению уровня гликированного гемоглобина массы тела по сравнению с исходным уровнем через 40 недель [19]. Кроме того, показаны изменение поведенческих паттернов питания у пациентов на фоне курсового применения препарата [20].

С нейробиологической точки зрения доказанным фактом является экспрессия GLP-1 рецепторов в структурах, участвующих в регуляции как гомеостатического, так и гедонического питания, включая аркуатное ядро гипоталамуса, вентральную область покрышки и прилежащее ядро [13, 14]. Активация GLP-1R в VTA снижает дофаминергическую активность и уменьшает мотивационную значимость пищевых стимулов. Показано, что центральная доставка агониста GLP-1 эксендина-4 подавляла индукцию фазового высвобождения дофамина при внутривенном введении кокаина. Этот

эффект был селективен в отношении передачи сигналов дофамина в ядре NAc [21].

Влияние GIP-рецепторов на центральные механизмы изучено менее подробно, однако показано, что их коактивация может усиливать эффекты GLP-1 через изменение внутриклеточной сигнализации и потенцирование метаболических ответов [18, 22]. Гипотеза о том, что двойная GIP/GLP-1 активация приводит к более выраженной модуляции мезолимбических контуров по сравнению с селективной стимуляцией GLP-1R, представляется биологически обоснованной, но требует прямого нейробиологического подтверждения.

Продemonстрировано влияние тирзепатида на пищевое поведение в модели искусственной гиперактивности системы подкрепления. В отличие от большинства доклинических работ, оценивающих гиперфагию на фоне диет-индуцированного ожирения, настоящая модель позволяет исследовать гедонический компонент питания, связанный с активацией мезолимбической дофаминергической системы. Таким образом, работа расширяет механистическое понимание клинических эффектов тирзепатида.

Полученные данные позволяют рассматривать тирзепатид как потенциальный инструмент коррекции не только метаболических нарушений, но и состояний, сопровождающихся патологически усиленной пищевой мотивацией. Клинические данные указывают на наличие у части пациентов с ожирением выраженного гедонического компонента питания и элементов компульсивного поведения [23–25]. Если гипотеза о центральной модуляции системы вознаграждения подтвердится, это может расширить терапевтические возможности применения двойных инкретиновых агонистов у пациентов с эмоциональным переизбытком и коморбидными расстройствами импульсного контроля [26].

Таким образом, настоящее исследование подтверждает дозо- и времязависимый характер анорексигенного действия тирзепатида в экспериментальной модели эмоционального переизбытка, демонстрирует потенциальную вовлечённость центральных механизмов регуляции мотивации и создаёт предпосылки для дальнейших трансляционных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают, что тирзепатид при курсовом введении снижает пищевую активность в модели эмоционального переизбытка и демонстрирует дозо-временную зависимость эффекта. Вместе с тем, для доказательства преимущественно центрального (мотивационного) механизма действия необходимы дополнительные исследования с контролем локомоции/соматического состояния и расширенным набором поведенческих и нейробиологических маркеров системы подкрепления. Обоснована потенциальная роль двойной инкретиновой активации в коррекции пищевого поведения, релевантного клиническим формам ожирения с выраженным гедоническим компонентом, при

одновременном указании на ограничения интерпретации, необходимые для трансляции в клинику.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lillich FF, Imig JD, Proschak E. Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 554961. doi: 10.3389/fphar.2020.554961
2. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020; 25(8): 1987. doi: 10.3390/molecules25081987
3. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020; 5(17): e140532. doi: 10.1172/jci.insight.140532
4. Arillotta D, Floresta G, Papanti Pelletier GD, Guirguis A, Corkery JM, Martinotti G, et al. Exploring the potential impact of GLP-1 receptor agonists on substance use, compulsive behavior, and libido: insights from social media using a mixed-methods approach. *Brain Sci*. 2024; 14(6): 617. doi: 10.3390/brainsci14060617
5. Brunchmann A, Thomsen M, Fink-Jensen A. The effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists on substance use disorder (SUD)-related behavioural effects of drugs and alcohol: a systematic review. *Physiol Behav*. 2019; 206: 232–42. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.03.029
6. Razzaki TS, Weiner A, Shukla AP. Tirzepatide: does the evidence to date show potential for the treatment of early stage type 2 diabetes? *Ther Clin Risk Manag*. 2022; 18: 955–64. doi: 10.2147/TCRM.S328056
7. Thomas MK, Nikooienjad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, Milicevic Z, Haupt A, Robins DA. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(2): 388–396. doi: 10.1210/clinem/dgaa863
8. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*. 2020; 31(6): 410–21. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006
9. Sizov VV, Lebedev AA, Pyurveev SS, et al. A method for training rats to electrical self-stimulation in response to raising the head using a telemetry apparatus to record extracellular dopamine levels. *Neurosci Behav Physiol*. 2024; 54(1): 52–60. doi: 10.1007/s11055-024-01568-z
10. Lebedev AA, Bessolova YN, Efimov NS, et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Res Results Pharmacol*. 2020; 6(1): 81–91. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.52180
11. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3): 205–216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038
12. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel

dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398(10295): 143–155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6

13. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014; 124(10): 4473–4488. doi: 10.1172/JCI75276

14. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control food intake. *Endocrinology*. 2012; 153(2): 647–658. doi: 10.1210/en.2011-1443

15. Bae JH, Choi HJ, Cho KIK, Kim LK, Kwon JS, Cho YM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist differentially affects brain activation in response to visual food cues in lean and obese individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2020; 44(2): 248–259. doi: 10.4093/dmj.2019.0018

16. Choi W, Nho YH, Qiu L, Chang A, Campos G, Seilheimer RL, et al. Brain activity associated with breakthrough food preoccupation in an individual on tirzepatide. *Nat Med*. 2025; 31(12): 4038–4043. doi: 10.1038/s41591-025-04035-5

17. van Ruiten CC, Ten Kulve JS, van Bloemendaal L, Nieuwdorp M, Veltman DJ, IJzerman RG. Eating behavior modulates the sensitivity to the central effects of GLP-1 receptor agonist treatment: a secondary analysis of a randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2022; 137: 105667. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105667

18. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*. 2020; 31(6): 410–421. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006

19. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385(6): 503–515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519

20. Martin CK, Carmichael OT, Carnell S, Considine RV, Kareken DA, Dydak U, et al. Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial. *Nat Med*. 2025; 31(9): 3141–50. doi: 10.1038/s41591-025-03774-9

21. Fortin SM, Roitman MF. Central GLP-1 receptor activation modulates cocaine-evoked phasic dopamine signaling in the nucleus accumbens core. *Physiol Behav*. 2017; 176: 17–25. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.019

22. Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med*. 2015; 21(1): 27–36. doi: 10.1038/nm.3761

23. Galindo RJ, Cheng AYY, Longuet C, Ai M, Coskun T, Malik R, et al. Insights into the mechanism of action of tirzepatide: a narrative review. *Diabetes Ther*. 2026; 17(1): 19–40. doi: 10.1007/s13300-025-01804-w

24. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3): 205–216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038

25. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 225. doi: 10.1186/s12933-021-01412-5

26. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules*. 2022; 27(13): 4315. doi: 10.3390/molecules27134315

Сведения об авторах

Деданишвили Николай Сергеевич – аспирант кафедры биологической химии, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: votrenicolas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>

Пюрвеев Сарнг Саналович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии; заведующий межкафедральной экспериментальной лабораторией кафедр патофизиологии, нормальной физиологии и медицинской биофизики ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: dr.purveev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>

Брус Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: bant.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>

Васильев Андрей Глебович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: avas7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>

Information about the authors

Nikolai S. Dedanishvili – postgraduate student of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: votrenicolas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>

Sarng S. Pyurveev – Cand. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology; head of the Interdepartmental Experimental Laboratory of the Departments of Pathological Physiology, Normal Physiology and Medical Biophysics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: dr.purveev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>

Tatiana V. Brus – Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: bant.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>

Andrei G. Vasiliev – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: avas7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>