

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

ЧАБАНЕЦ Елена Алексеевна

**ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ МЕТОДАМИ ОЖИРЕНИЯ
ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ
(экспериментальное исследование)**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Занин Сергей Александрович

Краснодар – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Основные аспекты патогенеза алиментарного ожирения, ассоциированных с ним метаболических нарушений и заболеваний ...	15
1.2. Перспективы транскраниальной электротерапии в лечении алиментарного ожирения на фоне высококалорийной диеты	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Характеристика объекта исследования	37
2.2. Схема и описание эксперимента	38
2.3. Методика вживления электродов для проведения ТЭС-терапии	39
2.4. Модель высококалорийной диеты	40
2.5. Методика проведения ТЭС-терапии	40
2.6. Методика забора и пробоподготовки биоматериала	41
2.7. Методики соматометрических исследований	42
2.8. Методики биохимических исследований	42
2.9. Методики иммуноферментного анализа	44
2.10. Методы статистической обработки данных	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1. Влияние ТЭС-терапии на соматометрические показатели крыс при высококалорийной диете	47
3.1.1. Соматометрические показатели крыс при высококалорийной диете в динамике на 30-е сутки исследования	47
3.1.2. Соматометрические показатели крыс при высококалорийной диете в динамике на 60-е сутки исследования	50
3.1.3. Соматометрические показатели крыс при высококалорийной диете в динамике на 90-е сутки исследования	53

3.2. Влияние ТЭС-терапии на содержание висцеральной жировой ткани у крыс при высококалорийной диете	56
3.2.1. Масса висцеральной жировой ткани крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	56
3.2.2. Процентное содержание висцеральной жировой ткани крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	59
3.3. Концентрация глюкозы в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	62
3.4. Уровень фруктозамина в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	65
3.5. Уровень С-пептида в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	69
3.6. Уровень общего холестерина в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	72
3.7. Уровень триглицеридов в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	75
3.8. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	78
3.9. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	81
3.10. Коэффициент атерогенности сыворотки крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	84
3.11. Уровень β -эндорфина в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	87
3.12. Уровень интерлейкина-19 в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	90
3.13. Уровень фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	93

3.14. Уровень интерлейкина-15 в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты	96
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	100
Заключение	112
Выводы	113
Практические рекомендации	114
Список сокращений и условных обозначений	115
Список литературы	118
Приложения	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бум пищевой промышленности XX и начала XXI веков связан с появлением широкого спектра доступных по цене, вкусных и высококалорийных пищевых продуктов ультра-глубокой переработки с высоким содержанием сахара, фруктозы и насыщенных жиров. Потребление данной категории пищевых продуктов во многом лежит в основе рациона питания современного человека – так называемой «Западной диеты» (Blüher M., 2019).

Во многих исследованиях показано наличие положительной причинной связи между широким распространением «Западной диеты», переизбытком и ростом частоты ряда ассоциированных с ожирением социально-значимых заболеваний (Kopp W., 2019). Впервые в истории людей с ожирением и избыточной массой тела на планете стало больше, чем страдающих от недоедания и дефицита массы тела (Ким О.Т., Драпкина О.М., 2022).

По данным крупных наблюдательных исследований представляется несомненным вклад нерационального питания в развитие ожирения (Matos R.A., Adams M., Sabaté J., 2021), гипергликемии и инсулинорезистентности (Christ A., Lauterbach M., Latz E., 2019; Kopp W., 2019), гиперлипидемии и атеросклероза (Grundy S.M. et al., 2019), которые ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистой смерти и уменьшением продолжительности жизни (Dehghan M. et al., 2017; Sotos-Prieto M. et al., 2017; Kopp W., 2019).

Важная роль в запуске единого патогенетического континуума ожирения и прогрессирования сопутствующих ему расстройств, у приверженцев «Западной диеты», принадлежит хроническому системному «low-grade» воспалению (Christ A., Lauterbach M., Latz E., 2019).

Первое место в лечении ожирения и профилактике ассоциированных с ожирением заболеваний занимают такие немедикаментозные методы как

диета и дозированная физическая активность (Arnett D.K. et al., 2019). Однако их высокая эффективность зачастую нивелируется низкой приверженностью этой категории пациентов к коррекции образа жизни (Sotos-Prieto M. et al., 2015, Stonerock G.L., Blumenthal J.A., 2017), чем обусловлен интерес к разработке таких немедикаментозных методов лечения как транскраниальная электростимуляция.

В данной области существуют отдельные экспериментальные исследования, посвященные оценке эффективности методов транскраниальной электростимуляции, в частности показаны положительные эффекты транскраниальной электротерапии постоянным током (tDCS – transcranial direct current stimulation) в отношении уменьшения активности неспецифического «low-grade» воспаления у крыс на фоне ожирения (de Oliveira C. et al., 2019).

Однако работ подобного плана с подробной комплексной оценкой показателей системного «low-grade» воспаления и сопутствующих ожирению метаболических нарушений при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром на фоне применения методов транскраниальной электротерапии импульсным током (tPCS – transcranial pulsed current stimulation) и родственной ему транскраниальной электротерапии переменным током (tACS – transcranial alternating current stimulation) в доступной нам литературе не найдено.

В отношении метода ТЭС-терапии (транскраниальной электростимуляции биполярным импульсным током по методу В.П. Лебедева), в большей мере относящегося к группе методов tPCS и tACS, отечественными учеными накоплен достаточно большой задел по коррекции нейроиммунноэндокринных нарушений и патологических процессов (Занин С.А. и др., 2017), ассоциированных с базовыми для сахарного диабета 2 типа и ожирения патогенетическими механизмами (Токарева С.В., Прилепа С.А., Купеев Р.В., 2021).

В связи с вышесказанным является актуальной комплексная оценка гипотезы о благоприятном влиянии ТЭС-терапии на показатели системного

«low-grade» воспаления, содержание висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и сопутствующие ожирению метаболические нарушения в динамике на воспроизводящей эффекты «Западной диеты» модели высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения (HFFD – high-fat fructose diet) (Mazzoli A. et al., 2020; Бирулина Ю.Г. и др., 2020).

Степень разработанности темы

Транскраниальная электростимуляция представляет группу неинвазивных методов модуляции возбудимости коры и подкорковых структур головного мозга, за счет воздействия слабого электрического тока, через два и/или более накожных электродов (Yavari F. et al., 2018; Vikson M. et al., 2019).

Существуют отдельные экспериментальные исследования метода tDCS, показавшие положительные эффекты в отношении регуляции пищевого поведения (Surowka A.D. et al., 2018), коррекции нарушений возникающих на фоне высококалорийной диеты в оси «мозг-кишечник-микробиом» (Ziomber-Lisiak A. et al., 2022), коррекции гипергликемии (Kistenmacher A. et al., 2017), уменьшении выраженности стеатоза печени (Longo L. et al., 2021) и активности неспецифического «low-grade» воспаления у крыс на фоне ожирения (de Oliveira C. et al., 2019).

Однако подобных работ с применением методов tACS и родственной ему tPCS в доступной нам литературе не найдено.

За счет воздействия на структуры антиноцицептивной системы ствола головного мозга, особый интерес среди методик транскраниальной электростимуляции представляет ТЭС-терапия.

ТЭС-терапия – метод неинвазивной электростимуляции головного мозга, биполярным импульсным током с частотой 77,5 Гц (у человека) и 70 Гц (у крыс), с плотностью протекания тока 0,01–0,05 мА/см² через центральные стволовые структуры антиноцицептивной и стресс-лимитирующей систем,

приводящий к повышению продукции β -эндорфина и опосредованному им стресс-протективному, гомеостатическому влиянию на единую нейроиммуноэндокринную реакцию организма развивающуюся в ответ на повреждение, практически в ходе любых патологических процессов выходящих на органнй и системный уровень организации живого (Липатова А.С. и др., 2018; Токарев А.Р., Паньшина М.В., Хадарцева К.А., Хабаров С.В., 2019).

В отношении метода ТЭС-терапии, в большей степени относящегося к группе методов tPCS и tACS, отечественными учеными накоплен значительный багаж исследований по коррекции нейроиммунноэндокринных нарушений при различных патологических процессах и заболеваниях (Занин С.А. и др., 2017), в том числе ассоциированных с патогенетическими механизмами гиперлипидемии и атеросклероза (Царева У.В., Антонюк М.В., Берган В.М., Ламихина С.А., 2016), сахарного диабета 2 типа и ожирения (Токарева С.В., Прилепа С.А., Купеев Р.В., 2021), а также сердечно-сосудистых заболеваний (Кудря О.Н., Руль Е.А., 2022).

В исследованиях использование ТЭС-терапии неоднократно показывало противовоспалительную активность, что проявлялось снижением концентрации таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α (Байкова Е.Е. и др., 2014; Липатова А.С. и др., 2018). Выявлено умеренное стимулирующее влияние ТЭС-терапии на сывороточную концентрацию противовоспалительных цитокинов в динамике неинфекционного воспалительного процесса (Байкова Е.Е. и др., 2014).

Подтверждено, что гомеостатический эффект ТЭС-терапии связан с активацией центральных опиоидергических структур головного мозга и повышением концентрации β -эндорфина эндогенного происхождения в ликворе и крови (Лебедев В.П. и др., 1988; Лебедев В.П. и др., 2014; Занин С.А. и др., 2017).

Применение ТЭС-терапии позволяет поддерживать плазменную концентрацию β -эндорфина в течение всего курса процедур на достаточном уровне, обеспечивающим цитокиновый гомеостаз (Каде А.Х. и др., 2014).

Положительные эффекты ТЭС-терапии в значительной степени связаны с особенностями действия β -эндорфина, который обладает анальгетическими, стресс-протективными и иммуномодулирующими свойствами (Jain A., Mishra A., Shakkarpude J., Lakhani P., 2019; Pilozzi A., Carro C., Huang X., 2020; de Assis E.B., de Carvalho C.D., Martins C., Andrade S., 2021).

Таким образом, сформулирована гипотеза о том, что применение ТЭС-терапии потенциально способно нивелировать обусловленные обесогенной диетой и алиментарным ожирением нарушения липидного и углеводного обмена, а также дестабилизацию цитокинового гомеостаза и повышение активности системного «low-grade» воспаления.

Цель исследования – изучить влияние ТЭС-терапии на развитие ожирения и ассоциированных с ним метаболических эффектов при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, в эксперименте у крыс.

Задачи исследования:

1. Исследовать влияние ТЭС-терапии на индекс массы тела, массу и процентное содержание висцеральной жировой ткани крыс на 30-е, 60-е и 90-е сутки нахождения на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром.

2. Оценить влияние ТЭС-терапии на сывороточную концентрацию глюкозы натошак, фруктозамина и С-пептида у крыс на 30-е, 60-е и 90-е сутки нахождения на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром.

3. Изучить влияние ТЭС-терапии на концентрацию общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и коэффициент атерогенности сыворотки крови крыс на 30-е, 60-е и 90-е сутки нахождения на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром.

4. Исследовать влияние ТЭС-терапии на сывороточную концентрацию β -эндорфина у крыс на 30-е, 60-е и 90-е сутки нахождения на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром.

5. Оценить влияние ТЭС-терапии на концентрацию интерлейкина-15, интерлейкина-19 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови крыс на 30-е, 60-е и 90-е сутки нахождения на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром.

Научная новизна:

1. Впервые показано, что применение ТЭС-терапии в эксперименте у крыс на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром ассоциировано со снижением индекса массы тела и процентного содержания висцеральной жировой ткани.

2. Впервые показано, что применение ТЭС-терапии в эксперименте у крыс на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром сопровождается уменьшением выраженности диет-индуцированных нарушений углеводного и липидного обмена.

3. Впервые показано, что применение ТЭС-терапии в эксперименте у крыс на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования сопровождается ростом сывороточной концентрации β -эндорфина, а также ассоциировано с подъемом сывороточной концентрации интерлейкина-19 и снижением уровня фактора некроза опухоли- α , что свидетельствует в пользу уменьшения активности системного вялотекущего воспаления.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты полученные на модели высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром, на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования обогащают теоретические представления в области патогенеза алиментарного ожирения за счет комплексной оценки динамики индекса массы тела, массы висцеральной жировой ткани и процентного содержания висцеральной жировой ткани, параметров углеводного и липидного обмена, в сочетании с изменениями сывороточной концентрации β -эндорфина, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-15, интерлейкина-19, по отношению к животным, получающим стандартный рацион.

Полученные результаты расширяют теоретические представления о плейотропном гомеостатическом влиянии ТЭС-терапии в отношении динамики индекса массы тела, массы висцеральной жировой ткани и процентного содержания висцеральной жировой ткани, параметров углеводного и липидного обмена, изменений сывороточной концентрации β -эндорфина, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-15, интерлейкина-19, индуцированных высококалорийной диетой обогащенной фруктозой и жиром.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные данные показывают благоприятную перспективу применения ТЭС-терапии для коррекции алиментарного ожирения и сопутствующих ему метаболических расстройств, при отсутствии показаний к медикаментозной терапии и хирургическому лечению.

Методология и методы исследования

В исследование включено 180 самцов аутбредных крыс, которые случайно распределены на три группы:

- 1) группа № 1 (контрольная, $n = 60$) – стандартный рацион;
- 2) группа № 2 (сравнения, $n = 60$) – высококалорийная диета, обогащенная фруктозой и жиром;
- 3) группа № 3 (опытная, $n = 60$) – проведение ТЭС-терапии на фоне высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром.

В контрольные точки (30-е, 60-е и 90-е сутки от начала исследования) проводили соматометрию и забор биоматериала для проведения лабораторных исследований.

В зависимости от целевой контрольной точки исследования, группы делили на три равных подгруппы по 20 крыс в каждой: подгруппа А – на 30-е сутки, подгруппа В – на 60-е сутки и подгруппа С – на 90-е сутки от начала исследования.

Исходы исследования – результаты соматометрии (индекс массы тела, масса и процентное содержание висцеральной жировой ткани по отношению к массе тела) и лабораторных исследований сыворотки крови (глюкоза натощак,

фруктозамин, С-пептид, общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, коэффициент атерогенности, β -эндорфин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-15, интерлейкин-19) в исследуемых группах животных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для крыс с моделью высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования в целом характерен прогрессирующий умеренный рост индекса массы тела и процентного содержания висцеральной жировой ткани; на 60-е и 90-е сутки исследования отмечается выраженная дестабилизация параметров углеводного и липидного обмена в сочетании с выраженным ростом сывороточной концентрации ФНО- α , по отношению к животным группы № 1, получавшим стандартный рацион.

2. Применение ТЭС-терапии в биполярном импульсном режиме (импульсы длительностью $3,75 \pm 0,25$ мс, сила тока 0,6 мА, частота тока 70 Гц, продолжительность сеанса 30 мин., частота 1 раз в сутки в течение всего периода наблюдения) ассоциировано с нормализацией индекса массы тела и процентного содержания висцеральной жировой ткани у крыс с моделью высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром, по отношению к животным на идентичном рационе, из группы сравнения.

3. Применение ТЭС-терапии в биполярном импульсном режиме (импульсы длительностью $3,75 \pm 0,25$ мс, сила тока 0,6 мА, частота тока 70 Гц, продолжительность сеанса 30 мин., частота 1 раз в сутки в течение всего периода наблюдения) ассоциировано с нормализацией параметров углеводного и липидного обмена, умеренным подъемом сывороточной концентрации ИЛ-19, повышением концентрации β -эндорфина и выраженным снижением содержания ФНО- α , по отношению к животным на идентичном рационе, из группы сравнения.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, объемом собранного материала, а также использованием современных, информативных методов исследования и статистического анализа, адекватных поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертационного исследования представлены на следующих конференциях: VII Съезд биофизиков России (Краснодар, Россия, 17–23 апреля 2023 г.) и научно-практической конференции, посвященной памяти д.м.н., профессора Валерия Павловича Лебедева (Санкт-Петербург, Россия, 30–31 октября 2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты исследования используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе кафедры общей и клинической патологической физиологии, кафедры биологии с курсом медицинской генетики, кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России.

Публикации результатов исследования

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 5 – в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук и изданиях, приравненных к ним.

Личный вклад автора в исследование

Диссертантом сформулированы цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проведен поиск и обзор отечественных и

зарубежных источников литературы по теме диссертации. Автор выполнила набор экспериментального материала, провела комплекс лабораторных исследований, статистическую обработку и анализ полученных результатов исследования. Диссертант принимала непосредственное участие в составлении выводов и выносимых на защиту основных научных положений, а также предложений для внедрения и практических рекомендаций. Личный вклад автора составляет 90 % при получении результатов и 70 % при оформлении публикаций по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, который включает 65 рисунков и 20 таблиц. Работа имеет классическую структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы отражающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 28 отечественных и 196 иностранных источника, а также 3-х приложений.

Благодарности

Автор выражает огромную благодарность безвременно ушедшему научному руководителю заведующему кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору Каде Азамату Халидовичу за помощь и поддержку, оказанные при работе над диссертацией.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные аспекты патогенеза алиментарного ожирения, ассоциированных с ним метаболических нарушений и заболеваний

Избыточная масса тела (ИЗМТ) и ожирение характеризуются чрезмерным накоплением жировой ткани (ЖТ), что сопряжено с ухудшением физического и психосоциального состояния человека (Вейцман И.А., Кузьмина А.Д., Андриенко А.В., Белов М.А., 2020).

ИЗМТ и ожирение определяются показателем индекса массы тела (ИМТ). ИМТ при ИЗМТ находится в диапазоне от 25–29,9 кг/м², а при ожирении значение ИМТ составляет более 30 кг/м² (Nimptsch K., Konigorski S., Pischon T., 2019).

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 году, на планете имели ИЗМТ и ожирение более 1,9 миллиарда лиц старше 18 лет, около 340 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет и 41 миллион детей в возрасте до 5 лет. С 1975 по 2016 год число лиц, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. Таким образом, в мире от последствий ожирения умирает больше людей, чем от последствий аномально низкой массы тела (ВОЗ, 2021).

Ожирение является фактором риска целого ряда социально-значимых заболеваний (Lemieux I., Després J.P., 2020) и вносит важный вклад в Глобальное бремя болезней (Blüher M., 2019).

Ожирение в рамках единого патогенетического континуума объединяет в себе хроническое системное «low-grade» воспаление, оксидативный стресс, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, гипергликемию и дислипидемию (Aleksandrova K., Egea Rodrigues C., Floegel A., Ahrens W., 2020; Varat S.P. et al., 2022).

Посредством перечисленных патологических процессов ожирение тесно ассоциировано с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) (Bjerregaard L.G. et al., 2018; Magkos F., Hjorth M.F., Astrup A., 2020), наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Moore K.J., Shah R., 2020), в том числе, атеросклероза (Henning R.J., 2021), гипертонической болезни (ГБ) (Roth G.A. et al., 2020), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A., 2019), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (Wang Y.D. et al., 2022) и некоторых видов онкопатологии, включая рак молочной железы, шейки матки, яичников, простаты, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, щитовидной железы и др. (Pati S. et al., 2023).

Ожирение является мультифакториальным заболеванием, его основным звеном патогенеза считается превалирование поступления калорий над их расходом в ходе жизнедеятельности организма (Lin X., Li H., 2021).

В патогенезе ожирения большое значение имеет дисфункция системы вознаграждения мозга, приводящая к нарушению пищевого поведения и переяданию (Мазурина Н.В. и др., 2019).

Традиционно считается, что избыток потребляемых с пищей калорий запускает *de novo* липогенез свободных жирных кислот (СЖК) в ткани печени (Song Z., Xiaoli A.M., Yang F., 2018), значительная их часть в дальнейшем подвергается этерификации с образованием триглицеридов (ТГ) (Duwaerts C.C., Maher J.J., 2019).

Избыточное накопление ТГ в гепатоцитах ассоциировано с развитием НАЖБП (Arab J.P., Arrese M., Trauner M., 2018), также вновь синтезированные ТГ в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) посредством действия липопротеинлипазы поступают в ЖТ и «нежировые» ткани (Mundi M.S. et al., 2020).

Избыточное образование и накопление ТГ в ЖТ приводит к гипертрофии и гиперплазии адипоцитов и прогрессирующему развитию ожирения (Sakers A., De Siqueira M.K., Seale P., Villanueva C.J., 2022).

Функционально ЖТ делится на белую ЖТ (БелЖТ) и бурую ЖТ (БурЖТ), ряд авторов отдельно выделяет бежевую ЖТ (БежЖТ) являющуюся «переходной» между БелЖТ и БурЖТ (Frigolet M.E., Gutiérrez-Aguilar R., 2020).

Все три перечисленных вида ЖТ синтезируют широкий спектр адипокинов (Reyes-Farias M. et al., 2021; Ren Y. et al., 2022; Martins F.F., Souza-Mello V., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A., 2023).

БелЖТ по локализации можно разделить на два основных вида: висцеральная ЖТ (ВЖТ) и подкожная ЖТ (ПКЖТ). Именно адипоциты БелЖТ являются основным депо ТГ, накапливаемых в жировых вакуолях занимающих большую часть их цитоплазмы (Reyes-Farias M. et al., 2021).

Считается, что наибольшее неблагоприятное значение для здоровья человека имеет центральный (андроидный) тип ожирения, с преобладанием накопления ВЖТ (Бабенко А.Ю., Голикова Т.И., 2021).

В норме адипоциты ПКЖТ более чувствительны к инсулину, который способствует захвату СЖК и ТГ, тем самым ПКЖТ предотвращает их накопление в тканях внутренних органов и последующее развитие липотоксичности (Suárez-Cuenca J.A. et al., 2021).

Несмотря на то, что доля БурЖТ составляет 1-2 % от массы всей ЖТ, она играет жизненно важную роль в поддержании гомеостаза (рисунок 1.1), в частности ответственна за адаптивный термогенез при β -адренергической стимуляции (Gaspar R.C., Pauli J.R., Shulman G.I., Muñoz V.R., 2021).

UCP-1 (Uncoupling protein-1 или термогенин) ключевой белок митохондрий адипоцитов БурЖТ и БежЖТ, разобщает процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, что приводит к выработке тепла (Koenen M., Hill M.A., Cohen P., Sowers J.R., 2021), а также способствует утилизации глюкозы и СЖК (Becher T. et al., 2021).

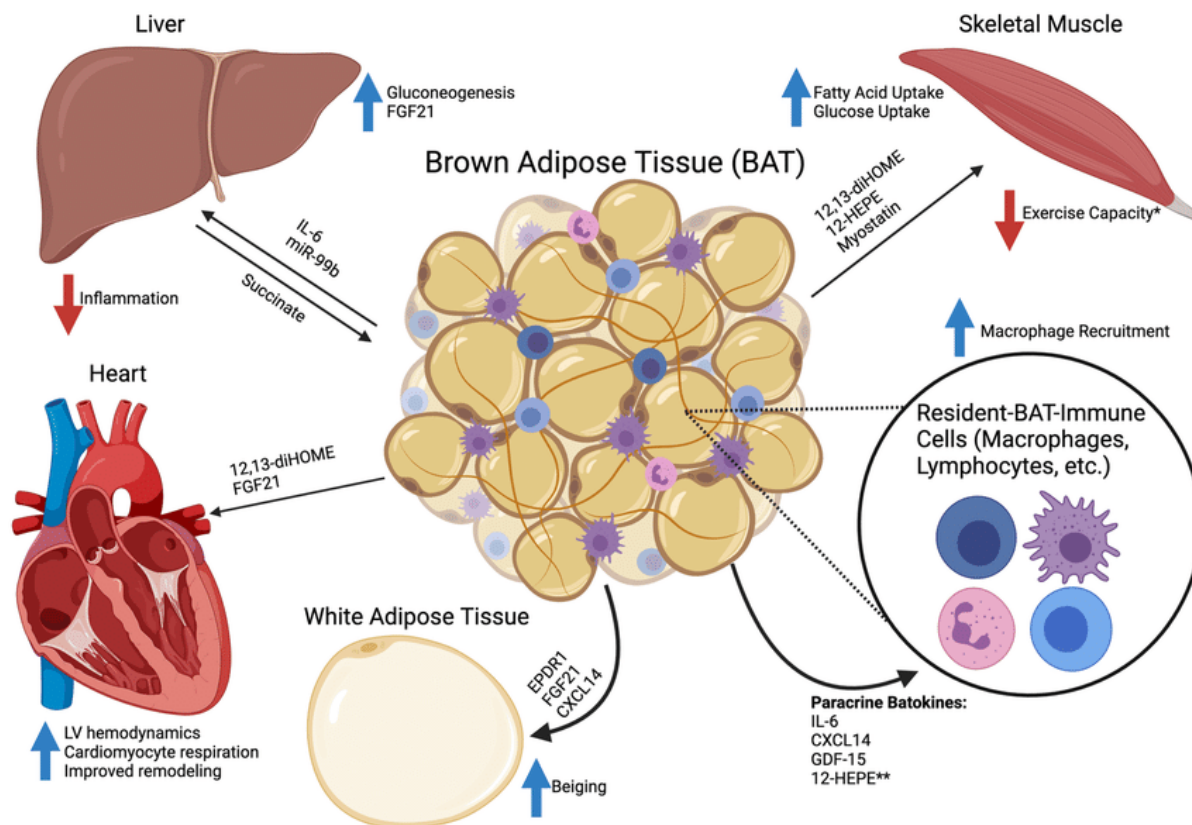


Рисунок 1.1 – Схематическое изображение метаболических эффектов бурой жировой ткани (из Yang F.T., Stanford K.I., 2022)

Активация экспрессии UCP-1 опосредуемая PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), PRDM16 (PR domain containing 16) и агонистами β 3-адренорецепторов повышает метаболическую активность ЖТ и предотвращает развитие ССЗ (Wang W. et al., 2019; Chen H.J., Meng T., Gao P.J., Ruan C.C., 2021).

У пациентов с ожирением, ассоциированным с метаболическим синдромом и ССЗ, снижено содержание БурЖТ (Franssens V.T. et al., 2017).

Также показано, что снижение экспрессии UCP-1 в адипоцитах эпикардиальной ЖТ (ЭКЖТ) человека связано с активацией неспецифического воспаления, оксидативного стресса и ремоделирования сердца, что дополнительно подчеркивает роль дисфункции ЖТ (адипозопатия) в патогенезе ССЗ (Chechi K. et al., 2017).

БурЖТ секретирует множество биологически активных веществ (батокины), таких как FGF-21 (Fibroblast growth factor-21), ИЛ-6 и VEGF A

(Vascular endothelial growth factor A), многие из них оказывают защитное действие на сердечно-сосудистую систему (Khan A.A. et al., 2018).

За счет индукции экспрессии PGC-1 α и ингибирования провоспалительного сигнального пути NF- κ B, FGF-21 совместно с ИЛ-6 оказывают благоприятное влияние на углеводный обмен и снижают инсулинорезистентность ВЖТ (Qing H. et al., 2020).

Снижение метаболической активности БурЖТ у пациентов с ожирением сопровождается торможением экспрессии PGC-1 α и ассоциировано с повышением тонуса сосудов и ремоделированием сосудистой стенки (Xiong S. et al., 2013).

Важнейшую роль в патогенезе адипозопатии у пациентов с ИЗМТ и ожирением играет хроническое неспецифическое «low-grade» воспаление, которое связано с повышенной инфильтрацией ЖТ макрофагами, как классического M1 фенотипа, так и альтернативного M2 фенотипа (Kunz H.E. et al., 2021).

Макрофаги ЖТ классического M1 фенотипа секретируют ряд провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), моноцитарный хемотактический белок-1 (MCP-1 – Monocyte chemoattractant protein-1) и др. (Reilly S.M., Saltiel A.R., 2017).

Макрофаги ЖТ альтернативного M2 фенотипа секретируют такие противовоспалительные цитокины как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-19, трансформирующий фактор роста-1 β (ТФР-1 β), которые несмотря на потенциально благоприятные противовоспалительные эффекты также являются активными участниками патогенеза ожирения (Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G., 2017; Kawai T., Autieri M.V., Scalia R., 2021).

Дисфункция ЖТ с активацией хронического системного «low-grade» воспаления тесно ассоциирована с развитием ХСН, в том числе за счет ремоделирования сердца и сосудистой стенки, роста общего периферического сопротивления сосудов, увеличения объема циркулирующей крови (Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A., 2019; Carbone S. et al., 2020).

Эктопическое отложение жира, аномальное разрастание ЭКЖТ и периваскулярной ЖТ (ПВЖТ), а также их лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация связаны с повышенным риском развития и неблагоприятного течения ССЗ у пациентов с ожирением (Ansaldo A.M. et al., 2019; Stanek A., Brożyna-Tkaczyk K., Myśliński W., 2021).

Гипертриглицеридемия значительно повышает накопление ТГ в ЭКЖТ, способствует прогрессированию атеросклероза коронарных артерий и миокардиальной дисфункции (Reiner Ž., 2017; Neeland I.J. et al., 2019).

ПВЖТ в настоящее время считается общепризнанным модулятором функции сосудов и активным участником в процессах эндотелиальной дисфункции, атерогенеза, ремоделирования сосудистой стенки, что обусловлено синтезом адипокинов, H_2S , GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) и целого спектра про- и противовоспалительных цитокинов (Akoumianakis I., Tarun A., Antoniadis C., 2017; Oikonomou E.K., Antoniadis C., 2019).

Bmal1 (Basic helix-loop-helix ARNT-like protein 1) экспрессируемый в ПВЖТ участвует в регуляции локальной экспрессии ангиотензиногена и ангиотензина II, за счет чего оказывает влияние на гладкомышечные клетки (ГМК), тонус сосудов и артериальное давление (Ayala-Lopez N., Thompson J.M., Watts S.W., 2017; Chang L. et al., 2018).

ПВЖТ из разных анатомических регионов в функциональном отношении является гетерогенной. ПВЖТ вокруг брюшной аорты и брыжеечных артерий имеет низкий уровень экспрессии UCP-1 и большое количество липидов в цитоплазме адипоцитов, что в большей степени соответствует фенотипу БелЖТ. ПВЖТ вокруг грудной аорты, напротив, имеет высокий уровень экспрессии UCP-1, что позволяет ее отнести к фенотипу БежЖТ (Qi X.Y. et al., 2018; Koenen M., Hill M.A., Cohen P., Sowers J.R., 2021).

Секретируемые ЭКЖТ и ПВЖТ адипокины, такие как лептин, адипонектин, резистин, висфатин могут модулировать тонус сосудов, миграцию и пролиферацию ГМК, образование неоинтимы (Dhawan D., Sharma S., 2020).

В частности, резистин оказывает заметное неблагоприятное влияние на чувствительность периваскулярных тканей к инсулину и кальцификацию коронарных артерий (Askin L., Abus S., Tanriverdi O., 2022).

Повышенный при ожирении уровень таких провоспалительных цитокинов как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 тесно связан с митохондриальной дисфункцией (de Mello A.H., Costa A.B., Engel J.D.G., Rezin G.T., 2018) и гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) (Lepetsos P., Papavassiliou K.A., Papavassiliou A.G., 2019), что также приводит к росту нестабильности генетического аппарата клеток и нарушению эпигенетической регуляции метаболических процессов (Włodarczyk M., Nowicka G., 2019).

Чрезмерное накопление ЭЖТ и ПВЖТ способствует росту локальной продукции и сывороточной концентрации таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , MCP-1, которые повышают миграцию в ЖТ макрофагов и лимфоцитов, запускают проатерогенные изменения в сосудистой стенке (Mancio J., Oikonomou E.K., Antoniadis C., 2018).

Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α также подавляют экспрессию UCP-1 в адипоцитах, что оказывает неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен (Sakamoto T. et al., 2016).

В целом секретлируемые БелЖТ провоспалительные цитокины, в особенности ФНО- α , способствуют прогрессированию метаболического синдрома и ССЗ (Kumari R., Kumar S., Kant R., 2019).

В свою очередь, активация регулирующих воспаление внутриклеточных сигнальных каскадов, в том числе NF- κ B, способствует повышению секреции провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , MCP-1 и ИЛ-6 (Zand N., Morshedzadeh N., Naghashian F., 2017).

Повышение уровня провоспалительных цитокинов и активация сигнального пути NF- κ B повышает экспрессию 5- α -редуктазы в ЖТ, что способствует конверсии андрогенов надпочечникового происхождения в эстрогены и провоцирует развитие гиперэстрогении у женщин в постменопаузе (Picon-Ruiz M. et al., 2017).

Повышенная активность 5- α -редуктазы у мужчин с ожирением, также способствует конверсии тестостерона в эстрадиол, что приводит к развитию вторичного гипогонадизма и усугубляет имеющиеся метаболические нарушения (Wilson R.L. et al., 2022).

Инсулин связывается с рецепторами, главным образом, на поверхности клеток инсулин-зависимых тканей (скелетные мышцы, ЖТ и печень), что повышает аутофосфорилирование IR (Insulin receptor) и фосфорилирование IRS-1 (Insulin receptor substrate 1) (Ahmed B., Sultana R., Greene M.W., 2021). Этот процесс приводит к активации АКТ (Protein kinase B) и вызывает транслокацию GLUT-4 (Glucose transporter type 4) в плазматическую мембрану, чтобы активировать поступление глюкозы в клетку (Zhang N. et al., 2020; Tong Y., Xu S., Huang L., Chen C., 2022).

Путь IRS/PI3K/Akt играет важную роль в активации опосредуемых инсулином метаболических эффектов (Zhang N. et al., 2020).

Инсулинорезистентность определяется как неспособность тканей-мишеней инсулина, таких как скелетные мышцы, печень и ЖТ, выполнять адекватно такие физиологические эффекты как поглощение и утилизация глюкозы (Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S., 2022).

Повышенные уровни провоспалительных цитокинов активируют сигнальный путь JNK (c-Jun N-terminal kinases) и подавляют инсулин-зависимое фосфорилирование остатков тирозина IR и IRS-1, что блокирует транслокацию GLUT-4 и способствует развитию инсулинорезистентности (Blüher M., 2016; Lauterbach M.A., Wunderlich F.T., 2017).

Считается, что развитие инсулинорезистентности прежде всего связано с накоплением ВЖТ, при этом избыток ПКЖТ скорее оказывает обратный эффект. Однако гипертрофированные адипоциты ПКЖТ с провоспалительным профилем экспрессии генов связаны с активацией липолиза, повышением продукции СЖК, провоспалительных цитокинов и развитием инсулинорезистентности (Azzu V. et al., 2020).

Обусловленная инсулинорезистентностью гипергликемия оказывает глюкозотоксическое воздействие на β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы (Gao T. et al., 2014), вызывает накопление конечных продуктов гликирования и тесно ассоциирована с ремоделированием сосудистой стенки (Акашева Д.У., Покшубина И.А., Плохова Е.В., Ткачева О.Н., 2017).

Ожирение способствует выработке инсулина и создает *in vivo* состояние гиперинсулинемии, активирует сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK участвующие в контроле метаболизма и пролиферации клеток (Zhang A.M., Wellberg E.A., Kopp J.L., Johnson J.D., 2021).

Гиперинсулинемия связана с низким уровнем гормон-связывающего глобулина и повышением биодоступности эстрадиола у женщин в постменопаузе, что повышает риск развития гормон-зависимых видов рака молочной железы, яичников и эндометрия (Perry R.J., Shulman G.I., 2020).

Инсулин-индуцированная гипертриглицеридемия приводит к накоплению липидов в β -клетках островкового аппарата поджелудочной железы и индуцирует их апоптоз (Pinti M.V. et al., 2019).

Гиперплазия и гипертрофия клеток БелЖТ при ожирении сопровождается изменением ее секрета и клеточного состава, с повышением уровня лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации (Liu X.Z., Pedersen L., Halberg N., 2021).

Лептин считается гормоном насыщения, в основном он вырабатывается в БелЖТ, контролирует потребление пищи и расход энергии, воздействуя по механизму отрицательной обратной связи на пищевой центр гипоталамуса (Khodamoradi K. et al., 2020).

В нормальных условиях лептин активируя сигнальный путь IRS/PI3K, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, запускает транслокацию GLUT4 из цитозоля на поверхность клеточной мембраны, увеличивая тем самым поглощение глюкозы (Francisco V. et al., 2018).

Тем не менее, при ожирении повышение продукции лептина связано с образованием ряда других адипокинов ассоциированных с инсулинорезистентностью и активацией хронического «low-grade» воспаления (Monteiro L., Pereira J.A.D.S., Palhinha L., Moraes-Vieira P.M.M., 2019), таких как фактор роста гепатоцитов (HGF – Hepatocyte growth factor) (Oliveira A.G. et al., 2018), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor-1), резистин (Askarpour M. et al., 2020), ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и MCP-1 (Obradovic M. et al., 2021), как правило, на этом фоне продукция адипонектина снижается (Benbaibèche H., Bounihi A., Koseir E.A., 2021).

Повышение сывороточной концентрации лептина у пациентов с ожирением связано с развитием лептин-резистентности (Izquierdo A.G., Crujeiras A.B., Casanueva F.F., Carreira M.C., 2019).

Передача сигналов лептина регулирует внутриклеточные сигнальные каскады PI3K/AKT/mTOR, JAK2/STAT3 и ERK/MAPK, которые тесно связаны с сигнальными каскадами инсулина и определяют чувствительность к нему периферических тканей (Wen X. et al., 2022).

Лептин посредством активации PI3K-зависимого PDE3B (Phosphodiesterase 3B) и K⁺-АТФ-зависимых ионных каналов может вызывать развитием гиперполяризации β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, что приводит к торможению секреции инсулина (Cochrane V., Shyng S.L., 2019).

Высокие уровни лептина у пациентов с ожирением ассоциированы с миокардиальной и эндотелиальной дисфункцией, повышенной выработкой эндотелина-1 и активацией оксидативного стресса по НАДФН-оксидаза-зависимому механизму (Blanca A.J. et al., 2016; Imerbtham T. et al., 2020).

Гиперэкспрессия ФНО- α и лептина (рисунок 1.2) за счет ингибирования фосфорилирования IR вызывает инсулинорезистентность в скелетных мышцах, печени, α -клетках островкового аппарата поджелудочной железы и ЖТ, что способствует развитию СД2 (Kang Y.E. et al., 2016; Alzamil H., 2020).

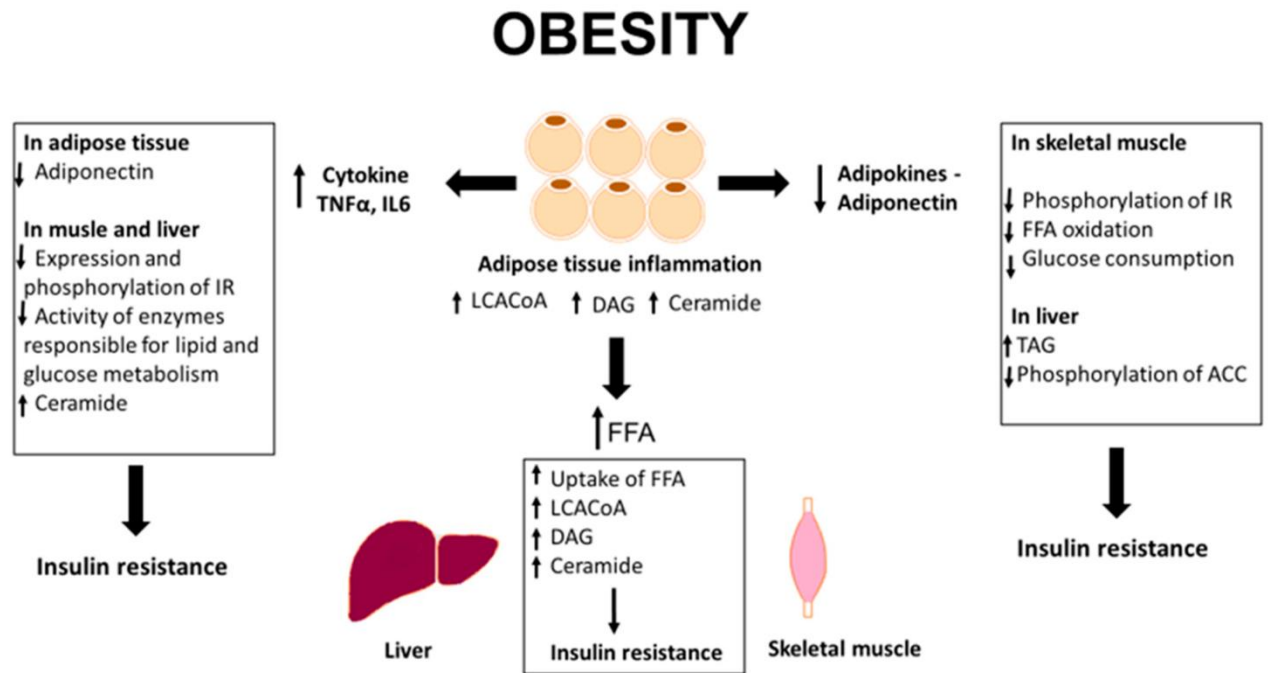


Рисунок 1.2 – Схематическое изображение ключевых аспектов патогенеза инсулинорезистентности при ожирении (из Kojta I., Chacińska M., Włachnio-Zabielska A., 2020)

Адипонектин является важнейшим противовоспалительным и вазопротекторным адипокином. У пациентов с ожирением наблюдается уменьшение соотношения адипонектин / лептин, что ассоциировано с инсулинорезистентностью и повышением риска развития СД2 (Castela I. et al., 2023). У пациентов с ожирением и низким уровнем адипонектина также наблюдается повышенная частота ССЗ (Han W. et al., 2022).

Ожирение связано со снижением сывороточной концентрации адипонектина, который активирует инсулиновый сигналинг и снижает продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α в ЖТ (Febriza A. et al., 2019).

Адипонектин обладает эндотелиопротективными и антиатерогенными свойствами, так как повышает активность eNOS (Endothelial nitric oxide synthase), ингибирует генерацию супероксид-анион радикала, подавляет митогенные эффекты окисленных липопротеинов низкой плотности в отношении эндотелиоцитов и ГМК, тормозит образование атеросклеротических бляшек (Lovren F., Teoh H., Verma S., 2015).

Адипонектин снижает продукцию С-реактивного белка и подавляет опосредованные ФНО- α и NF- κ B негативные метаболические эффекты (Khoramipour K. et al., 2021).

Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину, индуцируя фосфорилирование и активацию передачи сигналов AMPK и PPAR α , способствует ингибированию АСС (Acetyl-CoA carboxylase), а также увеличивает окисление СЖК и глюкозы (Kim Y., Park C.W., 2019). В свою очередь активация PPAR γ повышает экспрессию адипонектина (Ishtiaq S.M. et al., 2019).

Адипонектин активирует путь LKB1/AMPK/TSC1/2, тормозит развитие инсулинорезистентности за счет ингибирования передачи сигналов инсулина с помощью mTORC1/p70 S6K и повышает способность инсулина стимулировать фосфорилирование IRS-1 и АКТ (Jin X. et al., 2023).

Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину, способствует накоплению жира преимущественно в ПКЖТ, при этом уменьшает массу ВЖТ и ассоциированное с ней воспаление, нормализует метаболизм глюкозы и СЖК (Guerreiro V.A., Carvalho D., Freitas P., 2022).

Высокий уровень ТГ при ожирении стимулирует β -окисление СЖК, повышает образование АФК и способствует развитию митохондриальной дисфункции (Han C.Y., 2016; Rani V. et al., 2016), что снижает эффективность систем репарации ДНК и запускает ассоциированные с канцерогенезом, воспалением и инсулинорезистентностью каскады внутриклеточной передачи сигнала NF- κ B, JAK2/STAT3 и PI3K/АКТ (Cozzo A.J., Fuller A.M., Makowski L., 2017).

Рост сывороточной концентрации СЖК у пациентов с ожирением имеет четкую патогенетическую взаимосвязь с инсулинорезистентностью (Sekizkardes H. et al., 2020) и развитием НАЖБП (Secor J.D. et al., 2021).

Развивающаяся при ожирении инсулинорезистентность, сопровождается активацией липолиза и поступлением большого количества СЖК в кровеносное русло, избыток СЖК в свою очередь усугубляет инсулинорезистентность (Li M.

et al., 2022) и способствует липотоксическому повреждению сердечно-сосудистой системы и β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы (Oberhauser L., Maechler P., 2021).

Липидные метаболиты СЖК, такие как ацил-КоА длинноцепочечных жирных кислот, диацилглицерин (DAG) и церамиды активируют PKC (Protein kinase C), IKK β (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta) и JNK (c-Jun N-terminal kinases), которые индуцируют фосфорилирование серин-треониновых остатков IRS-1 (Khodabandehloo H., Gorgani-Firuzjaee S., Panahi G., Meshkani R., 2016). При этом нарушается инсулин-стимулированное фосфорилирование остатков тирозина IRS-1, что приводит к нарушению инсулинового сигналинга и развитию инсулинорезистентности (Tong Y., Xu S., Huang L., Chen C., 2022).

СЖК также активируют НАДФН-оксидазу и индуцируют выработку АФК. Окислительный стресс, вызванный АФК, приводит к нарушению регуляции выработки провоспалительных цитокинов и также способствует развитию инсулинорезистентности (Ahmed B., Sultana R., Greene M.W., 2021).

Более того, повышенное накопление СЖК и их метаболитов в кардиомиоцитах, за счет промежуточных продуктов β -окисления жирных кислот, способствует росту продукции АФК и в итоге приводит к митохондриальной дисфункции (Hu Q. et al., 2020; Tong M. et al., 2021), что во многом обуславливает развитие кардиомиопатии у пациентов с СД2 и ожирением (D'Souza K., Nzirorera C., Kienesberger P.C., 2016; Avagimyan A. et al., 2024).

Высокие уровни СЖК и повышение продукции супероксид-анион радикала связаны с активацией симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, вызывают эндотелиальную дисфункцию, повышают тонус сосудов и артериальное давление, а также усугубляют инсулинорезистентность (Antoniak K., Hansdorfer-Korzon R., Mrugacz M., Zorena K., 2021).

Избыток СЖК в гепатоцитах подвергается утилизации в основном за счет протекающего в пероксисомах и митохондриях процесса β -окисления длинноцепочечных жирных кислот. При этом пероксисомная деградация СЖК ассоциирована с выработкой АФК, которые, в свою очередь, регулируют высвобождение СЖК путем модуляции липолиза. Изменения уровней АФК воспринимаются PEX2 (Peroxisomal Biogenesis Factor 2), модулирующего активность ATGL (Adipose Triglyceride Lipase) посредством посттрансляционного убиквитинирования (Ding L. et al., 2021).

По мере прогрессирования ожирения приток СЖК в печень подавляет физиологические адаптивные механизмы, что приводит к опосредованному липотоксичностью образованию АФК, стрессу эндоплазматического ретикулума, гепатоцеллюлярной дисфункции, а также воспалению (Amen O.M., Sarker S.D., Ghildyal R., Arya A., 2019).

Липотоксичность вследствие накопления СЖК и их метаболитов связана с развитием НАЖБП и инсулинорезистентности. При этом DAG и церамиды являются двумя наиболее изученными медиаторами липид-индуцированной инсулинорезистентности и липотоксичности (Petersen M.C., Shulman G.I., 2017).

Церамиды представляют собой вырабатываемые печенью биоактивные сфинголипиды, которые нарушают инсулиновый сигналинг в скелетной мышечной ткани путем активации PP2A (Protein Phosphatase 2A) и PKC ϵ (Protein kinase C epsilon type) (Blachnio-Zabielska A.U., Chacinska M., Vendelbo M.H., Zabielski P., 2016). Мембраносвязанный sn-1,2-DAG также нарушает инсулиновый сигналинг в печени посредством активации PKC ϵ , что приводит к ингибированию активности IRK (Insulin Receptor Kinase) (Petersen M.C. et al., 2016).

Таким образом, понимание лежащих в основе единого патогенетического континуума патогенетических связей ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, а также их внутренних механизмов,

открывает перспективные направления в разработке новых терапевтических, в том числе и немедикаментозных, подходов к их коррекции.

1.2. Перспективы транскраниальной электротерапии в лечении алиментарного ожирения на фоне высококалорийной диеты

С середины XX века отмечен большой интерес научного сообщества к исследованию эффектов неинвазивной чрескожной электростимуляции головного мозга слабым электрическим током с плотностью протекания 0,01–0,05 мА/см² (Бехтерева Н.П., 2008). Методы транскраниальной электротерапии показывают существенный терапевтический потенциал в коррекции нейрофизиологических процессов за счет индукции изменений возбудимости нейронных ансамблей и нейропластичности синаптических структур (Yavari F. et al., 2018).

Классификация методов транскраниальной электростимуляции головного мозга, в зависимости от рода используемого тока (Bikson M. et al., 2019):

1) tDCS (transcranial direct current stimulation) – транскраниальная стимуляция постоянным током, в свою очередь делится на катодную и анодную электростимуляцию (Chase H.W., Boudewyn M.A., Carter C.S., Phillips M.L., 2020; Fregni F. et al., 2021) (рисунок 1.3);

2) tACS (transcranial alternating current stimulation) – транскраниальная стимуляция переменным током (Elyamany O., Leicht G., Herrmann C.S., Mulert C., 2021) (рисунок 1.3);

3) tRNS (transcranial random noise stimulation) – транскраниальная стимуляция переменным током со случайными модуляциями частоты, некоторыми авторами считается подвидом tACS (Van der Groen O. et al., 2022) (рисунок 1.3);

4) tPCS (transcranial pulsed current stimulation) – транскраниальная стимуляция импульсным током, многими авторами считается подвидом tACS

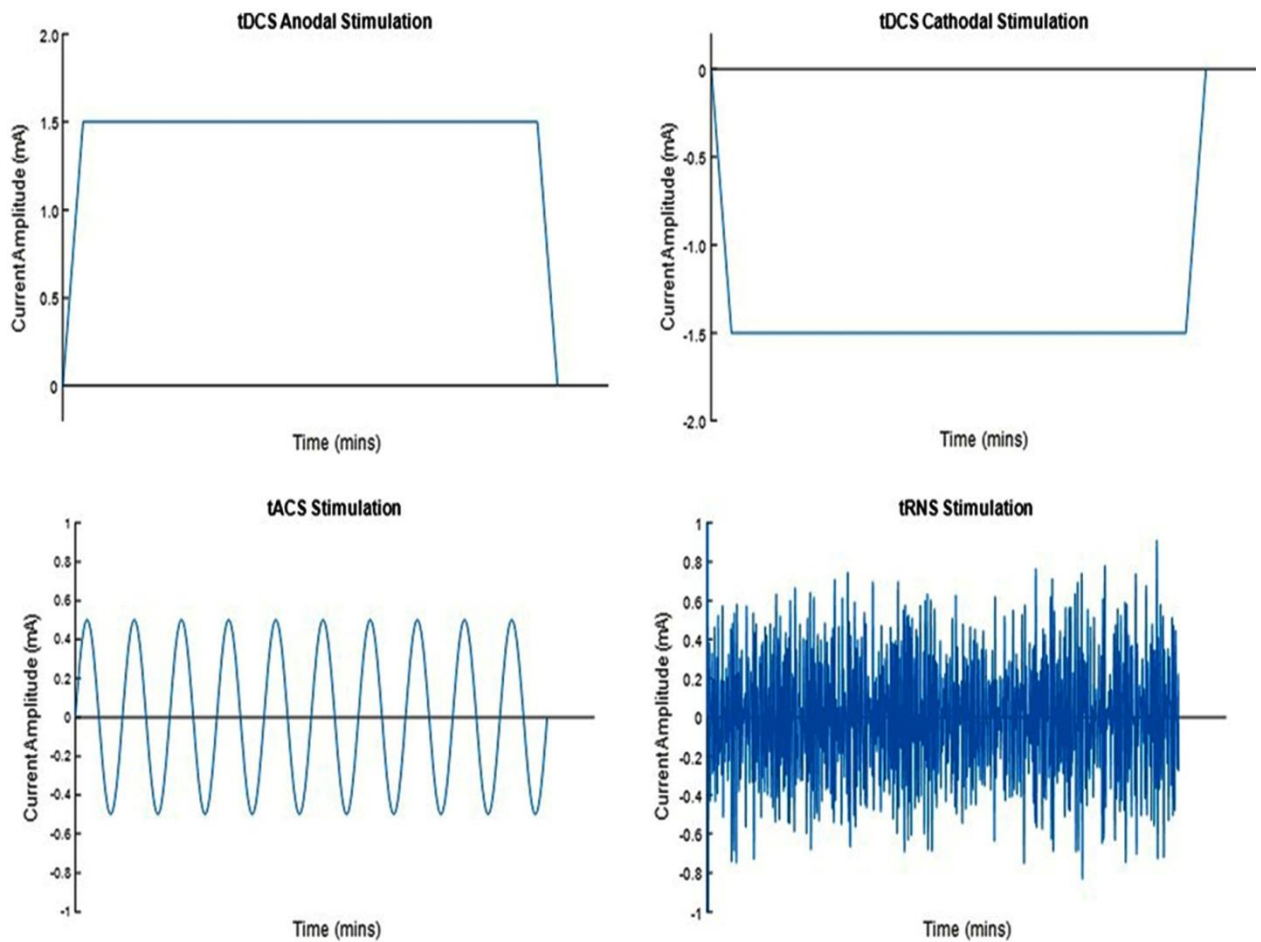


Рисунок 1.3 – Схематическое изображение тока, используемого при проведении tDCS (анодной и катодной), tACS, tRNS (из Reed T., Cohen Kadosh R., 2018)

(рисунок 1.4 D). По типу используемых импульсов tPCS делится на: монополярную анодную (позитивную) tPCS (рисунок 1.4, A), монополярную катодную (негативную) tPCS (рисунок 1.4, B) и биполярную tPCS (рисунок 1.4, C) (Dissanayaka T. et al., 2020; Wu Q., Fang G., Zhao J., Liu J., 2022);

5) tES (transcranial electrical stimulation или ТЭС-терапия) – транскраниальная электростимуляция по методу В.П. Лебедева и соавт. (Lebedev V.P. et al., 2002), зачастую считается подвидом tACS (Shen Y. et al., 2022). ТЭС-терапия совмещает использование биполярного импульсного (tPCS) и постоянного тока (tDCS) в соотношении 2:1 (рисунок 1.5). Сначала подается две серии импульсов тока с частотой 77,5 Гц в течение 3,5–4,0 мс с перерывом между ними на 8 мс, далее за двумя сериями импульсного тока следует 4 мс воздействия постоянного тока (Zaghi S. et al., 2010) (рисунок 1.5).

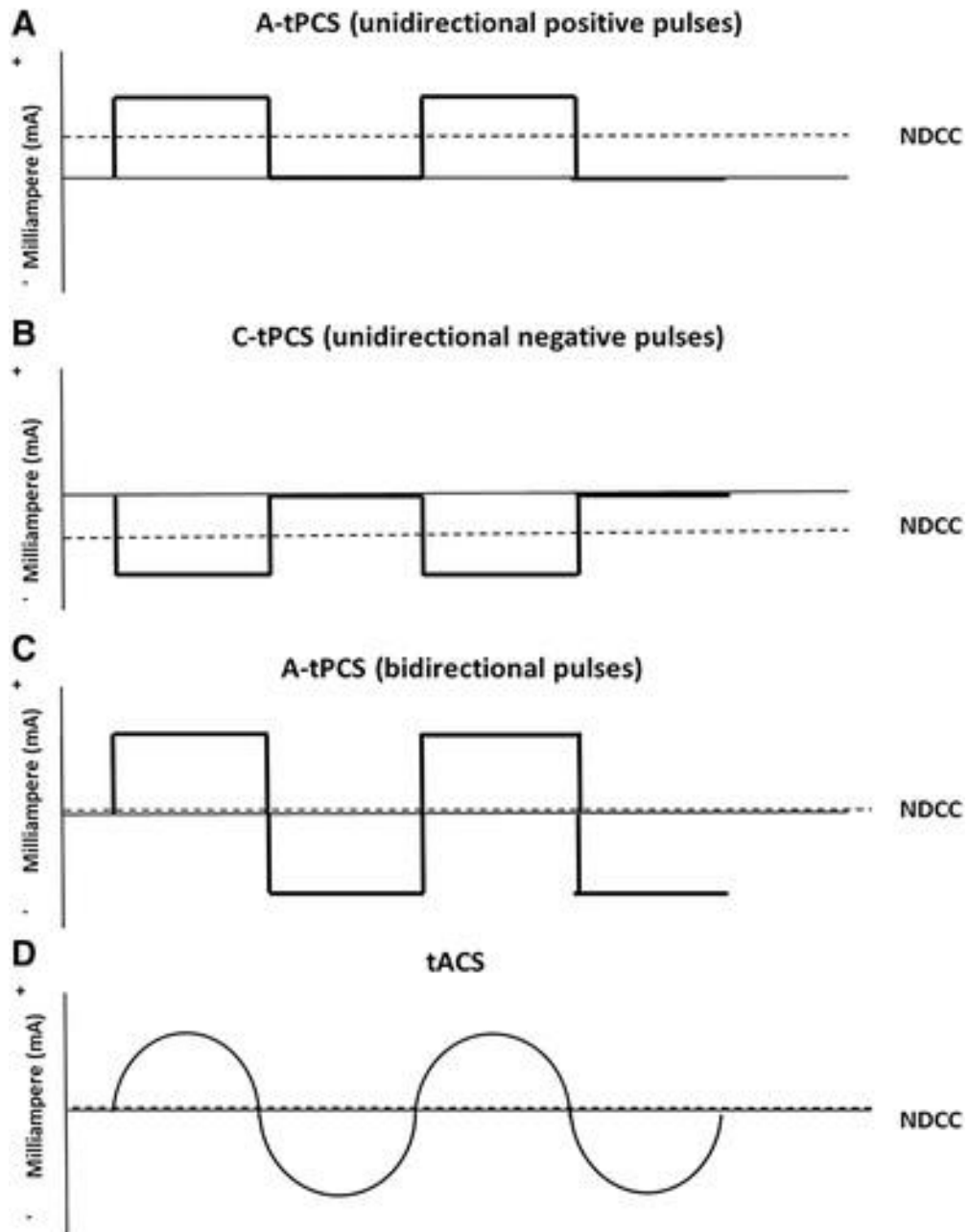


Рисунок 1.4 – Схематическое изображение тока, используемого при проведении монополярной (анодной и катодной) и биполярной tPCS, в сравнении с tACS (из Dissanayaka T. et al., 2020)

Следует отметить, что согласно В.П. Лебедеву, множественные плейотропные эффекты ТЭС-терапии, в том числе анальгетический эффект, объясняются с позиции центральной роли активации антиноцицептивной системы ствола головного мозга (преимущественно опиоидергические механизмы), также задействованы ГАМК-ергические, серотонинергические,

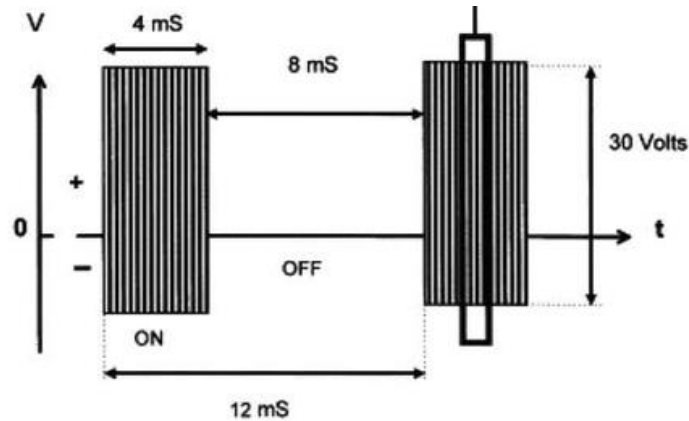


Рисунок 1.5 – Схематическое изображение тока, используемого при проведении транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапия) по методу В.П. Лебедева (из Zaghi S. et al., 2010)

дофаминергические и другие виды нейротрансмиссии. При этом максимум выделения β -эндорфина тесно связан с частотой подаваемых импульсов и имеет видоспецифические черты: для человека оптимум частоты тока составляет 77,5 Гц, а у грызунов (крысы) около 70 Гц (Лебедев В.П., Савченко А.Б., Петряевская Н.В., 1988; Лебедев В.П., Савченко А.Б., Фан А.Б., Жиляев С.Ю., 1988; Lebedev V.P. et al., 2002).

Исходно методы транскраниальной электротерапии разрабатывались для коррекции нейрофизиологических процессов, например, с целью лечения психических заболеваний и болевых синдромов (Giordano J. et al., 2017; Yavari F. et al., 2018; Vikson M. et al., 2019). По мере накопления фактического материала, появилось значительное количество работ, в которых показаны благоприятные эффекты транскраниальной электротерапии в лечении широкого спектра соматической патологии (Занин С.А. и др., 2017; Vikson M. et al., 2019). Имеются также отдельные исследования транскраниальной электротерапии, в частности tDCS, на предмет ее терапевтического эффекта при ожирении и метаболическом синдроме.

Известно, что в патогенезе ожирения большую роль играет нарушение пищевого поведения, в частности сопровождающееся изменением нейрональной активности в зонах головного мозга участвующих в регуляции аппетита и насыщения (Zhang P. et al., 2020; Alcantara I.C., Tapia A.P.M.,

Aronte Y., Krashes M.J., 2022). Существуют исследования показавшие благоприятную перспективу применения методов транскраниальной электротерапии в лечении ожирения и ассоциированных с ним метаболических расстройств за счет воздействия на области головного мозга участвующие в регуляции пищевого поведения.

Показано, что применение tDCS в проекции зоны префронтальной коры головного мозга крыс сопровождалось снижением потребления пищи (Macedo I.C. et al., 2016). Исследование со стимуляцией дорсолатеральной префронтальной коры головного мозга крыс показало, анодная и катодная tDCS вызывают значительные изменения нейрональной активности целевых структурах мозга, что ассоциировано с выраженным подавлением аппетита (Surowka A.D. et al., 2018). Дальнейшие исследования продемонстрировали, что анодная tDCS эффективна не только для ограничения аппетита, но также может модулировать состав микробиома кишечника, тем самым способствуя коррекции нарушений в оси «мозг-кишечник-микробиом» возникающих на фоне высококалорийной диеты (Ziomber-Lisiak A. et al., 2022).

На модели ожирения индуцированного высококалорийной диетой показано, применение tDCS значительно уменьшало накопление триглицеридов, уровень ИЛ-1 β и отношение ИЛ-1 β /ИЛ-10 в ткани печени, что указывает на снижение активности воспаления и выраженности стеатоза печени (Longo L. et al., 2021).

В исследовании на крысах с ожирением и высококалорийной диетой применение tDCS сопровождалось снижением индекса Ли, массы висцеральной жировой ткани и потребления пищи. Также отмечено, что применение tDCS снижало уровень ассоциированной с высококалорийной диетой и ожирением тревожности и сопровождалось снижением уровня ИЛ-1 β и ФНО- α в коре головного мозга крыс (de Oliveira C. et al., 2019).

В проведенных на здоровых добровольцах мужского пола исследованиях показано, что применение анодной tDCS приводит к снижению уровня глюкозы крови за счет ее захвата тканями

инсулинонезависимым путем и снижает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Kistenmacher A. et al., 2017; Wardzinski E.K. et al., 2019). Применение tDCS у пациентов с сахарным диабетом 2 типа улучшает качество жизни и снижает клиническую симптоматику диабетической полиневропатии (Ferreira G. et al., 2020).

В целом, данные литературы свидетельствуют в пользу того, что транскраниальная электротерапия может модулировать нейрональную активность зон головного мозга участвующих в регуляции пищевого поведения, а также способна оказывать терапевтический эффект при ожирении. Однако необходимы дальнейшие исследования направленные на изучение механизмов действия транскраниальной электротерапии. Требуется провести большую работу по подбору оптимальных режимов электростимуляции для лечения ожирения и унифицировать ее протоколы для клинического применения.

Однако подобного рода работ с применением методов tACS и родственной ему tPCS для лечения ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений развивающихся на фоне высококалорийной диеты в доступной нам литературе не найдено.

Среди модификаций tACS и tPCS особый интерес вызывает транскраниальная электростимуляция по методу В.П. Лебедева (ТЭС-терапия). ТЭС-терапия – метод неинвазивной электростимуляции головного мозга, биполярным импульсным током с частотой 77,5 Гц (у человека) и 70 Гц (у крыс), с плотностью протекания тока 0,01–0,05 мА/см² через центральные стволовые структуры антиноцицептивной и стресс-лимитирующей систем, приводящий к повышению продукции β-эндорфина и опосредованному им стресс-протективному, гомеостатическому влиянию на единую нейроиммуноэндокринную реакцию организма развивающуюся в ответ на повреждение, практически в ходе любых патологических процессов выходящих на органнй и системный уровень организации живого (Лебедев В.П., Савченко А.Б., Петряевская Н.В., 1988; Лебедев В.П., Савченко А.Б., Фан А.Б.,

Жиляев С.Ю., 1988; Lebedev V.P. et al., 2002; Липатова А.С. и др., 2018; Токарев А.Р., Паньшина М.В., Хадарцева К.А., Хабаров С.В., 2019).

В отечественной литературе имеется значительное число экспериментальных и клинических работ, освещающих аспекты применения ТЭС-терапии при различных видах патологии, при этом значительное внимание уделяется эндогенным опиоидным пептидам (β -эндорфин), параметрам цитокинового гомеостаза и эндокринной регуляции (Занин С.А. и др., 2017).

Ряд исследований подчеркивает тот факт, что гомеостатический эффект ТЭС-терапии связан с активацией центральных опиоидергических структур головного мозга и сопровождается ростом концентрации β -эндорфина в ликворе и крови (Лебедев В.П. и др., 1988; Лебедев В.П. и др., 2014; Занин С.А. и др., 2017). Курсовое применение ТЭС-терапии позволяет поддерживать концентрацию β -эндорфина на уровне достаточном для нормализации цитокинового гомеостаза (Каде А.Х. и др., 2014). Считается, что положительные эффекты ТЭС-терапии при разных видах патологии в значительной степени связаны с особенностями действия β -эндорфина, который обладает анальгетическими, стресс-протективными и иммуномодулирующими свойствами (Jain A., Mishra A., Shakkarpude J., Lakhani P., 2019; Pillozzi A., Carro C., Huang X., 2020; de Assis E.B., de Carvalho C.D., Martins C., Andrade S., 2021). Клетки иммунной системы способны синтезировать основные типы опиоидных пептидов и экспрессируют на своей поверхности μ , δ , κ -типы классических опиоидных рецепторов. В ответ на воздействие провоспалительных цитокинов повышается экспрессия фактора транскрипции NF- κ B и компонентов периферической опиоидергической системы. Канонический сигнальный путь NF- κ B способствует росту продукции провоспалительных цитокинов, а опиоидные пептиды в свою очередь способны подавлять его активацию, тем самым ограничивая активность воспаления (Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Скворцова В.И., 2020).

Применение ТЭС-терапии уменьшает выраженность гипергликемии (Lebedev V.P. et al., 2006), а также стимулирует репаративную регенерацию и поддерживает инсулинопродуцирующую функцию β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы при аллоксановом диабете у самцов крыс (Lebedev V.P. et al., 2007).

Анализ результатов нерандомизированного клинического исследования проведенного на 130 пациентах показал, что включение ТЭС-терапии в комплексное лечение СД 2 типа значительно улучшает параметры углеводного обмена за счет снижения выраженности гипергликемии и умеренной стимуляции продукции инсулина (Рогова Н.В., Лукасик О.В., 2007). В нерандомизированном клиническом исследовании на 24 пациентах с СД 2 типа применение ТЭС-терапии в течение двух месяцев сопровождалось субъективным улучшением самочувствия, снижением аппетита, уровня глюкозы крови натощак, массы тела пациентов и суточной дозировки метформина (Токарева С.В., Прилепа С.А., Купеев Р.В., 2021).

Таким образом, на основе данных литературы сформулирована гипотеза о том, что применение ТЭС-терапии потенциально способно нивелировать обусловленные обесогенной диетой и алиментарным ожирением нарушения липидного и углеводного обмена, а также дестабилизацию цитокинового гомеостаза и повышение активности системного «low-grade» воспаления.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика объекта исследования

В качестве объекта исследования в работе задействовано 180 самцов белых лабораторных аутбредных крыс, весом 200–250 гр. Животные получены из федерального государственного бюджетного учреждения «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Экспериментальная часть работы и последующий анализ биоматериала были выполнены на базе ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России.

Перед началом эксперимента крыс выдерживали в карантинном блоке вивария на протяжении двух недель. В ходе исследования содержание животных осуществлялось в конвенционных условиях вивария, в индивидуально-вентилируемых пластиковых клетках с древесной стружкой, по 5 особей в клетке, в условиях 12-часового режима день / ночь, температуре 23 °С и влажности 65 %, с неограниченным (*ad libitum*) доступом к корму и воде.

Все этапы исследования, включая уход, содержание и эксперименты на животных, проведены в строгом соответствии с законодательством, отраслевыми стандартами, нормами и правилами работы с лабораторными животными в Российской Федерации, а также директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей» (Денисов А.В., Чепракова В.А., Анисин А.В., Безруков С.И., 2018).

Протокол исследования одобрен на заседании Независимого этического комитета на базе ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России: протокол № 94 от 10.11.2020 г.

2.2. Схема и описание эксперимента

Проведенное исследование характеризуется как рандомизированное, контролируемое, экспериментальное *in vivo* (рисунок 2.1).

При составлении дизайна исследования руководствовались перечнем рекомендаций ARRIVE guidelines 2.0 (Du Sert N.P. et al., 2020a; Du Sert N.P. et al., 2020b).



Рисунок 2.1 – Схема исследования

Перед проведением исследования экспериментальные животные, методом простой рандомизации с помощью функции RAND Microsoft Excel, распределены на 3 группы, по 60 крыс в каждой.

Характеристика групп животных:

Группа № 1 (контрольная, n = 60) – стандартный рацион.

Группа № 2 (сравнения, $n = 60$) – высококалорийная диета, обогащенная фруктозой и жиром.

Группа № 3 (опытная, $n = 60$) – проведение ТЭС-терапии на фоне высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром.

В зависимости от целевой контрольной точки исследования, группы делили на три равных подгруппы, по 20 крыс в каждой: подгруппа А – на 30-е сутки, подгруппа В – на 60-е сутки и подгруппа С – на 90-е сутки от начала исследования.

В контрольные точки (30-е, 60-е и 90-е сутки от начала исследования) проводили соматометрию и забор биоматериала для проведения лабораторных исследований.

Исходы исследования – результаты соматометрии (масса тела, индекс массы тела, масса и процентное содержание ВЖТ по отношению к массе тела) и лабораторных исследований сыворотки крови (глюкоза натощак, фруктозамин, С-пептид, общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, коэффициент атерогенности, β -эндорфин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-15, интерлейкин-19) в исследуемых группах животных.

2.3. Методика вживления электродов для проведения ТЭС-терапии

Вживление подкожных электродов для проведения ТЭС-терапии выполняли за две недели до начала исследования, у всех задействованных в исследовании животных. В качестве электродов применяли 30 мм куски стерильной полированной титановой проволоки толщиной 1,5 мм. На конец каждого электрода прикрепляли металлическую бусину для подключения магнитного контакта от выходов электростимулятора.

Процедуру имплантации электродов проводили под наркозом: телазол 20 мг/кг внутримышечно (Zoetis Inc., Испания) и ксила 5 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды) (Файн А.М., Петухова М.Н.,

Мигулёва И.Ю., Савотченко А.М., 2019). После введения в состояние наркоза, выстригали и брили шерсть в зоне имплантации электродов. Проводили обработку операционного поля 70 % раствором этилового спирта и 1 % раствором йодпирона (ЮжФарм, Россия). С помощью 16G интравенозного катетера (SFM Hospital Products GmbH, Германия) проводили проколы шкуры с фронтальным расположением катетера в области лба и затылка. После удаления проводника, на его место в катетер вводили электрод, затем катетер удаляли. Для закрепления электрода, на его свободный конец закрепляли стеклянную бусину.

2.4. Модель высококалорийной диеты

В группе № 1 (контроль) животные находились на стандартном рационе, который включал питьевую воду *ad libitum* и гранулированный корм с общей калорийностью 3000 ккал/кг и долей белка 19,5 % (ООО «Микс Лайн», Россия).

В группах № 2 и № 3 животные находились на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром (Бирулина Ю.Г. и др., 2020), включающей 20 % водный раствор фруктозы *ad libitum* и гранулированный корм с добавлением по весу 15 % фруктозы и 17 % лярда. Общая калорийность рациона составила 4170 ккал/кг. Для выравнивания массовой доли белка между группами в корм, используемый для моделирования высококалорийной диеты, дополнительно по весу добавлено 8 % казеина (Mazzoli A. et al., 2020).

2.5. Методика проведения ТЭС-терапии

ТЭС-терапию проводили при помощи двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», Россия).

Используемые параметры электростимуляции: биполярный импульсный режим, импульсы длительностью $3,75 \pm 0,25$ мс, сила тока 0,6 мА, частота тока 70 Гц, продолжительность сеанса 30 мин., частота 1 раз в сутки (Лебедев В.П., Савченко А.Б., Петряевская Н.В., 1988; Лебедев В.П., Савченко А.Б., Фан А.Б., Жиляев С.Ю., 1988; Каде А.Х. и др., 2019).

Таким образом, в группе № 3 (опытная): подгруппа А – 20 крыс получили 30 сеансов, подгруппа В – 20 крыс получили 60 сеансов и подгруппа С – 20 крыс получили 90 сеансов электростимуляции. Крыс групп № 1 и № 2 подключали к выходам электростимулятора аналогичным образом, но в ходе процедуры аппарат был выключен.

2.6. Методика забора и пробоподготовки биоматериала

За 16 часов до проведения эвтаназии, кормление прекращали, заменяли 20 % раствор фруктозы на питьевую воду *ad libitum*.

Забор биоматериала и эвтаназию крыс проводили под наркозом с использованием следующих ветеринарных препаратов: телазол 20 мг/кг внутримышечно (Zoetis Inc., Испания) и ксила 5 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды) (Файн А.М., Петухова М.Н., Мигулёва И.Ю., Савотченко А.М., 2019).

Пробоподготовку биоматериала (сыворотка крови) для проведения биохимических и иммуноферментных исследований выполняли с учетом протоколов производителей тест-систем, используемых в работе.

Вкратце, после введения крыс в состояние наркоза, выполняли торакотомию, затем из полости правого предсердия проводили забор крови стерильным одноразовым шприцем объемом 10 мл. Средний объем полученной крови составлял 5–6 мл на одно животное.

После завершения сбора крови, путем смещения шейных позвонков проводили эвтаназию крыс с последующей секцией, в ходе которой определяли массу ВЖТ (Tekus E. et al., 2018).

Для получения сыворотки по 4 мл крови (от каждого животного) помещали в вакуумные пробирки объемом 4 мл с активатором коагуляции (SiO_2) и разделительным гелем, через 30 минут центрифугировали при 2000 g и температуре +4 °C в течение 10 минут. Из каждого образца цельной крови получено около 2 мл сыворотки.

Сыворотку крови делили в криопробирки на две аликвоты по 1,0 мл. Полученные пробы хранили в морозильной камере при температуре –80 °C. Повторное замораживание образцов не допускалось.

2.7. Методики соматометрических исследований

Взвешивание крыс проводили с использованием лабораторных аналитических весов VM1502 (Веста, Россия). Массу тела животных определяли трижды: при наборе животных в исследование, на момент начала эксперимента и в день проведения эвтаназии.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, как отношение массы тела (в граммах) к длине тела (в см^2) – расстояние от кончика носа до ануса (Novelli E.L. et al., 2007). ИМТ определяли только на момент начала эксперимента и в день проведения эвтаназии.

Взвешивание жировой ткани проводили с помощью лабораторных аналитических весов OHAUS Adventurer AX224 (OHAUS, США).

Процентное содержание ВЖТ определяли, как отношение суммы параренального (левая почка) и эпидидимального (левый семенник) жира к массе тела (Tekus E. et al., 2018).

2.8. Методики биохимических исследований

Биохимические исследования образцов сыворотки крови выполнены при помощи автоматического биохимического анализатора Random Access A-25 (BioSystems, Испания), строго в соответствии с рекомендуемыми

производителем протоколами соответствующих коммерческих диагностических наборов.

Определение концентрации глюкозы в сыворотке крови проводили глюкозоксидазным методом (Trinder P., 1969), с использованием набора GLUCOSE (11803, BioSystems, Испания). Предел обнаружения набора: 0,0126 ммоль/л глюкозы. Предел линейности набора: 27,5 ммоль/л глюкозы.

Определение концентрации фруктозамина в сыворотке крови проводили методом, основанным на восстановлении гликированными сывороточными белками соли нитросинего тетразолия (NBT) (Baker R.J. et al., 1985), с использованием набора FRUCTOSAMINE (11046, BioSystems, Испания). Предел обнаружения набора: 16 мкмоль/л гликированного альбумина. Предел линейности набора: 800 мкмоль/л гликированного альбумина.

Определение концентрации общего холестерина в сыворотке крови проводили ферментативным методом (Allain C.C. et al., 1974; Meiatini F. et al., 1978), с использованием набора CHOLESTEROL (11805, BioSystems, Испания). Предел обнаружения набора: 0,008 ммоль/л. Предел линейности набора: 26 ммоль/л.

Определение концентрации триглицеридов в сыворотке крови проводили ферментативным методом (Bucolo G., David H., 1973; Fossati P., Prencipe L., 1982), с использованием набора TRIGLYCERIDES (11828, BioSystems, Испания). Предел обнаружения набора: 0,018 ммоль/л. Предел линейности набора: 6,78 ммоль/л.

Определение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови проводили прямым ферментативным методом (Nauck M., Warnick G.R., Rifai N., 2002), с использованием набора CHOLESTEROL LDL DIRECT (11585, BioSystems, Испания). Предел обнаружения набора: 0,007 ммоль/л. Предел линейности набора: 25,6 ммоль/л.

Определение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови проводили прямым ферментативным методом (Warnick G.R., Nauck M., 2001), с использованием

набора CHOLESTEROL HDL DIRECT (11557, BioSystems, Испания). Предел обнаружения набора: 0,01 ммоль/л. Предел линейности набора: 5,18 ммоль/л.

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали, как отношение ХС-ЛПНП к ХС-ЛПВП (Kanthé P.S. et al., 2012; Baldissera M.D. et al., 2017), предварительно проводили пересчет показателей в мг/дл.

2.9. Методики иммуноферментного анализа

Иммуноферментные исследования образцов сыворотки крови выполнены с использованием микропланшетного спектрофотометра Filter Max F5 (Molecular Devices, США) и микропланшетного вошера Hydro Flex M8/2 Ch.8-игольный (Tecan, Австрия), строго в соответствии с протоколами, рекомендуемыми производителем соответствующих тест-систем.

Количественное определение β -эндорфина проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ELISA Kit for Beta-Endorphin (bEP) (CEA806Ra, Cloud-Clone Corp., КНР). Диапазон измерения тест-системы 12,35–1000 пг/мл. Нижний предел чувствительности тест-системы – 4,53 пг/мл.

Количественное определение С-пептида проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ELISA Kit for C-Peptide (CP) (CEA447Ra, Cloud-Clone Corp., КНР). Диапазон измерения тест-системы 6,17–500 пг/мл. Нижний предел чувствительности – 2,63 пг/мл.

Количественное определение интерлейкина-15 проводили сэндвич методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ELISA Kit for Interleukin 15 (IL15) (SEA061Ra, Cloud-Clone Corp., КНР). Диапазон измерения тест-системы 15,6–1000 пг/мл. Нижний предел чувствительности тест-системы – 5,8 пг/мл.

Количественное определение интерлейкина-19 проводили сэндвич методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ELISA

Kit for Interleukin 19 (IL19) (SEB190Ra, Cloud-Clone Corp., КНР). Диапазон измерения тест-системы 15,6–1000 пг/мл. Нижний предел чувствительности тест-системы – 6,3 пг/мл.

Количественное определение фактора некроза опухоли- α проводили сэндвич методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ELISA Kit for Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF α) (SEA133Ra, Cloud-Clone Corp., КНР). Диапазон измерения тест-системы 15,6–1000 пг/мл. Нижний предел чувствительности тест-системы – 5,9 пг/мл.

2.10. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных в исследовании данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США), GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США) и Statistica 13.3 (StatSoft, США). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Д'Агостино-Пирсона. Описание полученных результатов проводили с использованием среднего арифметического (Mean) и стандартного отклонения (SD), в случае отклонения распределения данных от нормального закона применяли медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q1–Q3). Различия показателя между исследуемыми группами описывали при помощи процентной разницы (ПР) определяемой как разность значений двух показателей по отношению к их среднему арифметическому, а динамику показателей внутри групп в виде процентного изменения (ПИ) определяемую как разность значений исходного и целевого показателей по отношению к исходному показателю.

Оценку статистической значимости межгрупповых различий при сравнении трех и более групп по исследуемому показателю проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA).

Предварительно для оценки равенства дисперсий в исследуемых группах использовали критерий Бартлетта. При $F > F_{\text{крит.}}$ с $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу о равенстве средних. Последующее определение межгрупповых различий при парном сравнении групп проводили с помощью post-hoc тестов Тьюки, Даннета и Сидак.

При сравнении трех и более независимых групп, в случае отклонения распределения данных от нормального закона, применяли критерий Краскелла-Уоллиса, а в случае зависимых групп использовали критерий Фридмана. Последующее определение межгрупповых различий при парном сравнении групп проводили с помощью post-hoc теста Данна. В качестве уровня статистической значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу, применяли $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Влияние ТЭС-терапии на соматометрические показатели крыс при высококалорийной диете

3.1.1. Соматометрические показатели крыс при высококалорийной диете в динамике на 30-е сутки исследования

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на соматометрические параметры крыс при высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика массы тела (таблица 3.1) и индекса массы тела (таблица 3.2) животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е сутки исследования.

Таблица 3.1 – Динамика массы тела на 30-е сутки исследования, гр.

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
А 1-е сутки	233,7 ± 17,91	235,2 ± 18,75	234,3 ± 12,97
	One-way ANOVA F = 0,410, p = 0,9598 post-hoc тест Тьюки p ₁₋₂ = 0,9567; p ₁₋₃ = 0,9941; p ₂₋₃ = 0,9824		
А 30-е сутки	287,7 ± 14,13	306,2 ± 24,14	309,4 ± 26,64
	One-way ANOVA F = 5,519, p = 0,0064 post-hoc тест Тьюки p ₁₋₂ = 0,0296; p ₁₋₃ = 0,0089; p ₂₋₃ = 0,8929		
ПИ, %	↑22,5 (14,3–31,0)	↑31,5 (24,0–37,5)	↑34,0 (22,3–39,5)
Анализ внутри групп	Критерий Фридмана F = 78,77, p < 0,0001 post-hoc тест Сидак p ₁₋₁ < 0,0001; p ₂₋₂ < 0,0001; p ₃₋₃ < 0,0001		

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Тьюки; внутригрупповую динамику показателя оценивали в виде процентного изменения (ПИ); при множественном сравнении зависимых групп применяли критерий Фридмана; последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Сидак; при p < 0,05 принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при p > 0,05 – нулевая гипотеза об их отсутствии.

Таблица 3.2 – Динамика индекса массы тела крыс на 30-е сутки исследования, г/см²

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
А 1-е сутки	0,541 ± 0,039	0,537 ± 0,038	0,530 ± 0,029
	One-way ANOVA F = 0,5287, p = 0,5922 post-hoc тест Тьюки p ₁₋₂ = 0,9340; p ₁₋₃ = 0,5719; p ₂₋₃ = 0,7872		
А 30-е сутки	0,572 ± 0,031	0,630 ± 0,038	0,600 ± 0,028
	One-way ANOVA F = 14,57, p < 0,0001 post-hoc тест Тьюки p ₁₋₂ < 0,0001; p ₁₋₃ = 0,0216; p ₂₋₃ = 0,0276		
ПИ, %	↑4,1 (-0,108–11,76)	↑16,0 (13,70–19,99)	↑12,1 (8,08–19,43)
Анализ внутри групп	Критерий Фридмана F = 59,99, p < 0,0001 post-hoc тест Сидак p ₁₋₁ = 0,1038; p ₂₋₂ < 0,0001; p ₃₋₃ < 0,0001		

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Тьюки; внутригрупповую динамику показателя оценивали в виде процентного изменения (ПИ); при множественном сравнении зависимых групп применяли критерий Фридмана; последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Сидак; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении массы тела и индекса массы тела (ИМТ) на 1-е сутки от начала исследования статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.1; 3.2; рисунок 3.1).

При сравнении массы тела на 30-е сутки от начала исследования между группами № 2 и № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 1 масса тела была на 6,2 % и 7,3 % ниже ($p < 0,05$), чем в группах № 2 и № 3 соответственно (таблица 3.1; рисунок 3.1).

При сопоставлении полученных данных с ИМТ выявлено, что данный показатель в группе № 1 был на 9,7 % и 4,8 % ниже ($p < 0,05$), чем в группах № 2 и № 3 соответственно. В группе № 2 ИМТ был на 4,9 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 3 (таблица 3.2; рисунок 3.1).

При анализе внутригрупповой динамики массы тела выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) прирост медианы показателя: в группе

№ 1 на 22,5 %, в группе № 2 на 31,5 % и в группе № 3 на 34,0 % (таблица 3.1; рисунок 3.1).

Однако в ходе анализа внутригрупповой динамики ИМТ статистически значимый ($p < 0,05$) прирост медианы показателя выявлен только в группе № 2 на 16,0 % и в группе № 3 на 12,1 % (таблица 3.2; рисунок 3.1).

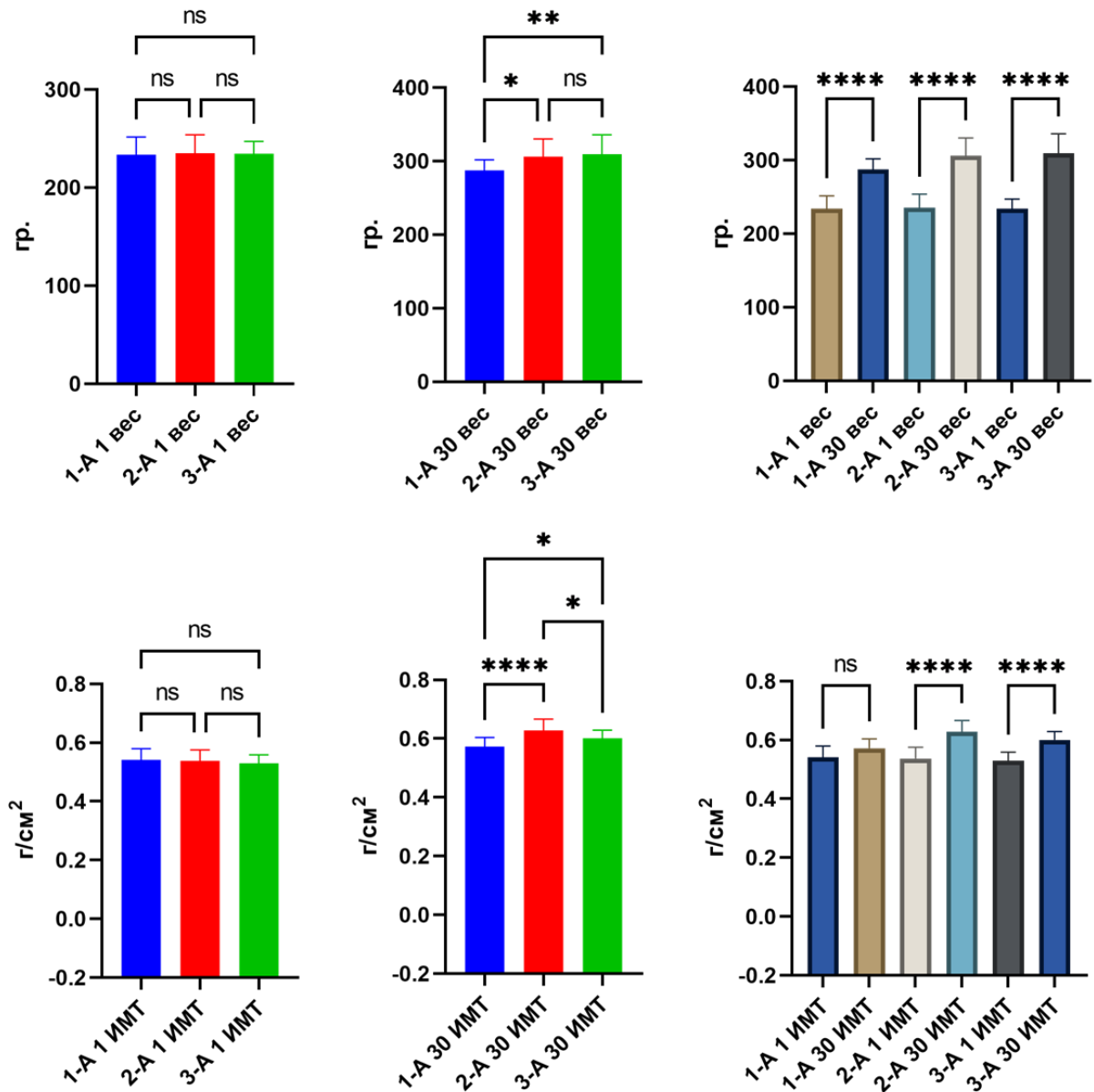


Рисунок 3.1 – Масса тела и индекс массы тела на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Полученные данные подтверждают, что на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром в группах № 2 и № 3 отмечается

статистически значимый рост индекса массы тела ($p < 0,05$), в отличие от находящихся на стандартном рационе крыс группы № 1.

Применение в группе № 3 ТЭС-терапии статистически значимо ($p < 0,05$) ассоциировано с меньшим значением индекса массы тела на 30-е сутки исследования, по сравнению с группой № 2.

3.1.2. Соматометрические показатели крыс при высококалорийной диете в динамике на 60-е сутки исследования

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на соматометрические параметры крыс при высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика массы тела (таблица 3.3) и индекса массы тела (таблица 3.4) животных из групп контроля, сравнения и основной на 60-е сутки исследования.

Таблица 3.3 – Динамика массы тела на 60-е сутки исследования, гр.

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
В 1-е сутки	217,6 ± 9,93	217,2 ± 10,63	218,7 ± 10,31
	One-way ANOVA $F = 0,1139$, $p = 0,8926$ post-hoc тест Тьюки $p_{1-2} = 0,9917$; $p_{1-3} = 0,9391$; $p_{2-3} = 0,8898$		
В 60-е сутки	402,3 ± 21,15	372,6 ± 28,80	370,1 ± 29,73
	One-way ANOVA $F = 8,924$, $p = 0,0004$ post-hoc тест Тьюки $p_{1-2} = 0,0026$; $p_{1-3} = 0,0010$; $p_{2-3} = 0,9515$		
ПИ, %	↑84,5 (77,5–97,0)	↑71,5 (59,8–86,0)	↑71,0 (58,3–77,8)
Анализ внутри групп	Критерий Фридмана $F = 80,89$, $p < 0,0001$ post-hoc тест Сидак $p_{1-1} < 0,0001$; $p_{2-2} < 0,0001$; $p_{3-3} < 0,0001$		

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Тьюки; внутригрупповую динамику показателя оценивали в виде процентного изменения (ПИ); при множественном сравнении зависимых групп применяли критерий Фридмана; последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Сидак; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

Таблица 3.4 – Динамика индекса массы тела крыс на 60-е сутки исследования, г/см²

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
В 1-е сутки	0,541 ± 0,039	0,537 ± 0,038	0,530 ± 0,029
	One-way ANOVA F = 1,348, p = 0,2679 post-hoc тест Тьюки p ₁₋₂ = 0,4318; p ₁₋₃ = 0,2759; p ₂₋₃ = 0,9503		
В 60-е сутки	0,64 ± 0,018	0,77 ± 0,074	0,69 ± 0,058
	One-way ANOVA F = 25,61, p < 0,0001 post-hoc тест Тьюки p ₁₋₂ < 0,0001; p ₁₋₃ = 0,0071; p ₂₋₃ = 0,0006		
ПИ, %	↑24,3 (18,21–33,63)	↑45,2 (35,22–51,07)	↑30,8 (22,20–39,16)
Анализ внутри групп	Критерий Фридмана F = 82,91, p < 0,0001 post-hoc тест Сидак p ₁₋₁ = 0,0001; p ₂₋₂ < 0,0001; p ₃₋₃ < 0,0001		

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Тьюки; внутригрупповую динамику показателя оценивали в виде процентного изменения (ПИ); при множественном сравнении зависимых групп применяли критерий Фридмана; последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Сидак; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении массы тела и индекса массы тела на 1-е сутки от начала исследования статистически значимые различия между группами отсутствовали ($p > 0,05$) (таблица 3.3; 3.4; рисунок 3.2).

При сравнении массы тела на 60-е сутки от начала исследования между группами № 2 и № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.3; рисунок 3.2).

При этом в группе № 1 масса тела была на 7,7 % и 8,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 2 и № 3 соответственно (таблица 3.3; рисунок 3.2).

При сопоставлении полученных данных с ИМТ выявлено, что данный показатель в группе № 1 был на 18,4 % и 7,5 % ниже ($p < 0,05$), чем в группах № 2 и № 3 соответственно. В группе № 2 ИМТ был на 11,0 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 3 (таблица 3.4; рисунок 3.2).

При анализе внутригрупповой динамики массы тела выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) прирост медианы показателя: в группе

№ 1 на 84,5 %, в группе № 2 на 71,5 % и в группе № 3 на 71,0 % (таблица 3.3; рисунок 3.2).

В ходе анализа внутригрупповой динамики ИМТ статистически значимый ($p < 0,05$) прирост медианы показателя составил: в группе № 1 на 24,3 %, в группе № 2 на 45,2 % и в группе № 3 на 30,8 % (таблица 3.4; рисунок 3.2).

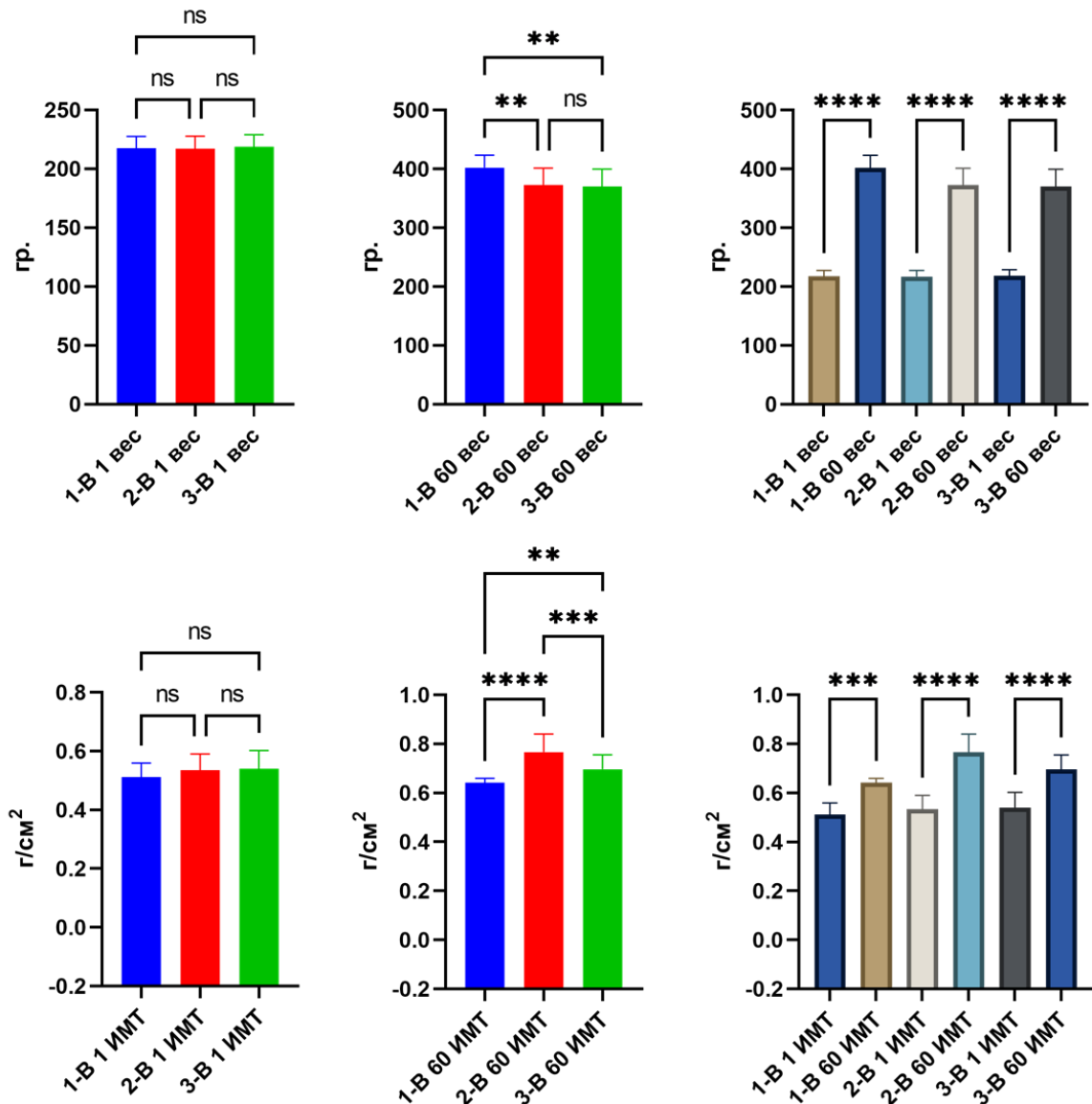


Рисунок 3.2 – Масса тела и индекс массы тела на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Полученные данные подтверждают, что при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром на 60-е сутки исследования в группах № 2

и № 3 индекс массы тела статистически значимо выше ($p < 0,05$), по сравнению с находящимися на стандартном рационе крысами группы № 1. Применение в группе № 3 ТЭС-терапии статистически значимо ($p < 0,05$) ассоциировано с меньшим значением индекса массы тела на 60-е сутки исследования, по сравнению с группой № 2.

3.1.3. Соматометрические показатели крыс при высококалорийной диете в динамике на 90-е сутки исследования

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на соматометрические параметры крыс при высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика массы тела (таблица 3.5) и индекса массы тела (таблица 3.6) животных из групп контроля, сравнения и основной на 90-е сутки исследования.

Таблица 3.5 – Динамика массы тела на 90-е сутки исследования, гр.

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
С 1-е сутки	219,4 ± 10,19	216,9 ± 10,15	221,5 ± 10,12
	One-way ANOVA $F = 1,029$, $p = 0,3639$ post-hoc тест Тьюки $p_{1-2} = 0,6857$; $p_{1-3} = 0,6857$; $p_{2-3} = 0,4018$		
С 90-е сутки	411,9 ± 30,76	437,1 ± 25,94	414,0 ± 25,37
	One-way ANOVA $F = 5,174$, $p = 0,0086$ post-hoc тест Тьюки $p_{1-2} = 0,0144$; $p_{1-3} = 0,9668$; $p_{2-3} = 0,0274$		
ПИ, %	↑89,5 (75,0–96,0)	↑102,5 (93,3–114,0)	↑85,5 (78,0–102,0)
Анализ внутри групп	Критерий Фридмана $F = 81,56$, $p < 0,0001$ post-hoc тест Сидак $p_{1-1} < 0,0001$; $p_{2-2} < 0,0001$; $p_{3-3} = 0,0003$		

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Тьюки; внутригрупповую динамику показателя оценивали в виде процентного изменения (ПИ); при множественном сравнении зависимых групп применяли критерий Фридмана; последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Сидак; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

Таблица 3.6 – Динамика индекса массы тела крыс на 90-е сутки исследования, г/см²

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
С 1-е сутки	0,555 ± 0,015	0,539 ± 0,025	0,536 ± 0,056
	One-way ANOVA F = 1,429, p = 0,2481 post-hoc тест Тьюки p ₁₋₂ = 0,3815; p ₁₋₃ = 0,2690; p ₂₋₃ = 0,9715		
С 90-е сутки	0,628 ± 0,024	0,718 ± 0,025	0,654 ± 0,029
	One-way ANOVA F = 62,47, p < 0,0001 post-hoc тест Тьюки p ₁₋₂ < 0,0001; p ₁₋₃ = 0,0088; p ₂₋₃ < 0,0001		
ПИ, %	↑13,7 (9,32–17,63)	↑32,6 (28,56–38,42)	↑24,7 (11,33–33,02)
Анализ внутри групп	Критерий Фридмана F = 86,96, p < 0,0001 post-hoc тест Сидак p ₁₋₁ = 0,0139; p ₂₋₂ < 0,0001; p ₃₋₃ < 0,0001		

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Тьюки; внутригрупповую динамику показателя оценивали в виде процентного изменения (ПИ); при множественном сравнении зависимых групп применяли критерий Фридмана; последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Сидак; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении массы тела и индекса массы тела на 1-е сутки от начала исследования статистически значимых различий между группами не было выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.5; 3.6; рисунок 3.3).

При сравнении массы тела на 90-е сутки от начала исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.5; рисунок 3.3).

При этом в группе № 2 масса тела была на 5,9 % и 5,4 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.5; рисунок 3.3).

При сопоставлении полученных данных с ИМТ выявлено, что данный показатель в группе № 1 был на 13,4 % и 4,1 % ниже ($p < 0,05$), чем в группах № 2 и № 3 соответственно (таблица 3.6; рисунок 3.3). В группе № 2 ИМТ был на 9,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 3 (таблица 3.6; рисунок 3.3).

При анализе внутригрупповой динамики массы тела выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) прирост медианы показателя: в группе

№ 1 на 89,5 %, в группе № 2 на 102,5 % и в группе № 3 на 85,5 % (таблица 3.5; рисунок 3.3).

В ходе анализа внутригрупповой динамики ИМТ статистически значимый ($p < 0,05$) прирост медианы показателя составил: в группе № 1 на 13,7 % в группе № 2 на 32,6 % и в группе № 3 на 24,7 % (таблица 3.6; рисунок 3.3).

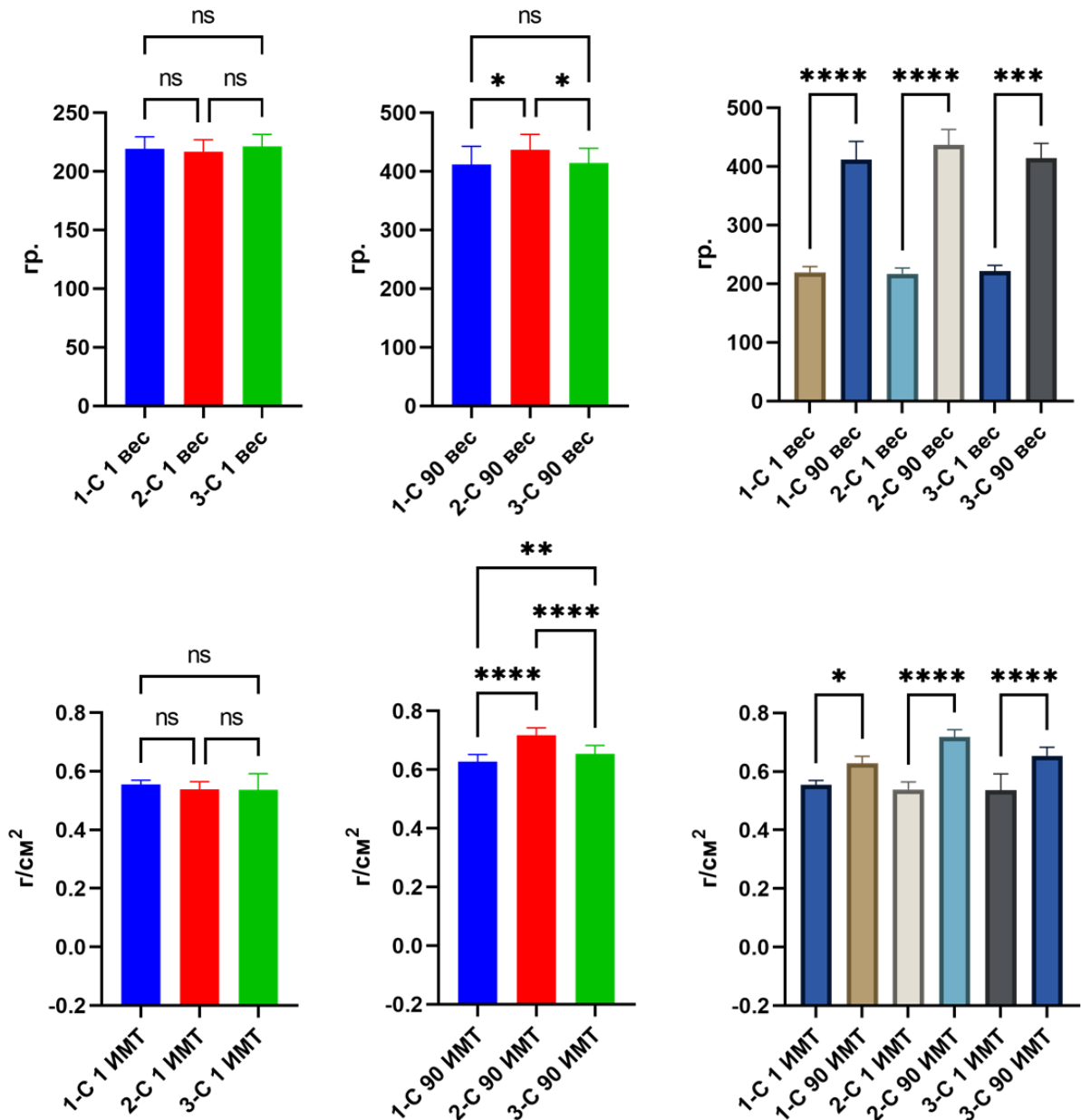


Рисунок 3.3 – Масса тела и индекс массы тела на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Полученные данные подтверждают, что на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в группах № 2 и № 3 отмечается статистически значимый прирост индекса массы тела, более выраженный по сравнению с находящимися на стандартном рационе крысами группы № 1.

Применение в группе № 3 ТЭС-терапии статистически значимо ассоциировано с меньшим значением индекса массы тела на 90-е сутки исследования ($p < 0,05$), по сравнению с группой № 2.

3.2. Влияние ТЭС-терапии на содержание висцеральной жировой ткани у крыс на высококалорийной диете

3.2.1. Масса висцеральной жировой ткани крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на соматометрические параметры крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика массы висцеральной жировой ткани (МВЖТ) тела животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.7).

При сравнении МВЖТ на 30-е сутки от начала исследования между группами № 2 и № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 1 МВЖТ была на 61,6 % и 51,6 % ниже ($p < 0,05$), чем в группах № 2 и № 3 соответственно (таблица 3.7; рисунок 3.4).

На 60-е сутки исследования между группами № 1 и № 2 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В группе № 3 МВЖТ была на 19,9 % и 29,9 % ниже ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 2 соответственно (таблица 3.7; рисунок 3.5).

На 90-е сутки МВЖТ в группе № 3 была выше на 33,7 % ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.7; рисунок 3.6). При этом в группе № 2 МВЖТ оставалась на 101 % и 73,6 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.7; рисунок 3.6).

Таблица 3.7 – Масса висцеральной жировой ткани у крыс в динамике по контрольным точкам исследования, гр.

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	1,28 (1,23–1,42)	2,42 (2,18–2,99)	2,17 (1,43–2,78)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0009$
	KW = 28,35, $p < 0,0001$			$p_{2-3} = 0,3332$
В 60-е сутки	2,99 (2,51–3,75)	3,31 (2,54–3,70)	2,45 (1,79–2,84)	$p_{1-2} > 0,9999$ $p_{1-3} = 0,0150$
	KW = 12,26, $p = 0,0023$			$p_{2-3} = 0,0042$
С 90-е сутки	1,95 (1,42–2,63)	5,93 (4,86–7,65)	2,74 (2,36–3,09)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0288$
	KW = 43,34, $p < 0,0001$			$p_{2-3} = 0,0002$
Анализ внутри групп	KW = 31,22 $p < 0,0001$	KW = 37,88 $p < 0,0001$	KW = 7,436 $p = 0,0243$	KW-test
	$p_{a-b} < 0,0001$ $p_{a-c} = 0,0071$	$p_{a-b} = 0,0582$ $p_{a-c} < 0,0001$	$p_{a-b} = 0,5708$ $p_{a-c} = 0,0136$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

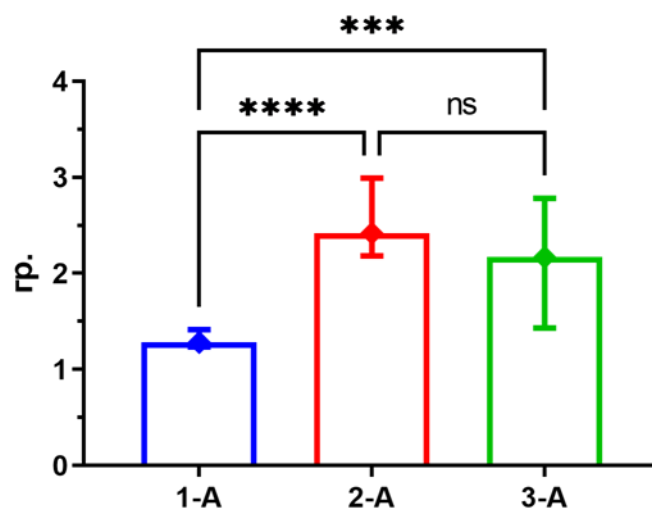


Рисунок 3.4 – МВЖТ на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) группы; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

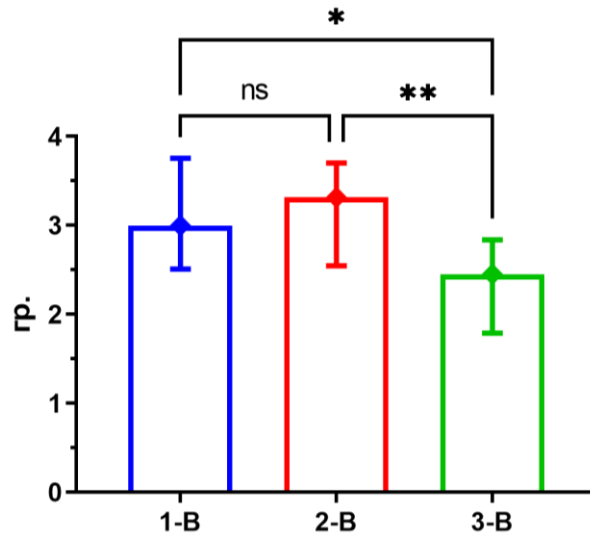


Рисунок 3.5 – МВЖТ на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

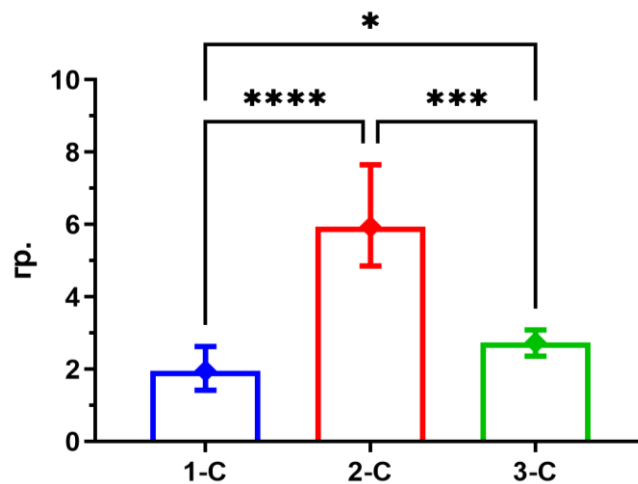


Рисунок 3.6 – МВЖТ на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики МВЖТ (А vs С) выявлен статистически значимый рост ($p < 0,05$) показателя: в группе № 1 на 52,3 %, в группе № 2 на 145 % и в группе № 3 на 26,3 % (таблица 3.7; рисунок 3.7).

Полученные данные подтверждают, что на 90-е сутки высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром в группах № 2 и № 3 МВЖТ статистически значимо выше ($p < 0,05$), по сравнению с находящимися на

стандартном рационе крысами группы № 1. Применение в группе № 3 ТЭС-терапии статистически значимо ($p < 0,05$) ассоциировано с меньшим значением МВЖТ, по сравнению с группой № 2.

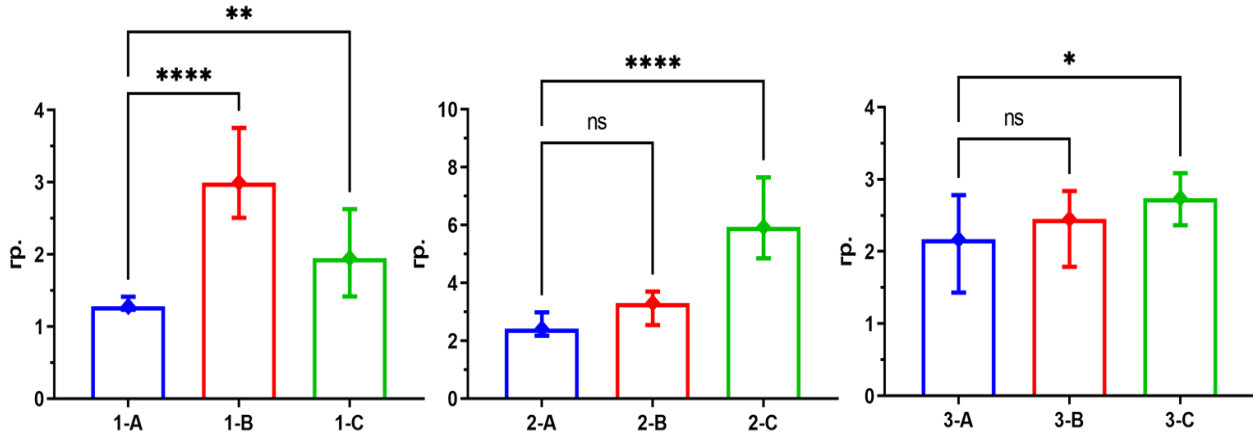


Рисунок 3.7 – МВЖТ в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

3.2.2. Процентное содержание висцеральной жировой ткани крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на соматометрические параметры крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика процентного содержания висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.8).

При сравнении процентного содержания ВЖТ на 30-е сутки от начала исследования между группами № 2 и № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 1 процентное содержание ВЖТ было на 55,1 % и 40,0 % ниже ($p < 0,05$), чем в группах № 2 и № 3 соответственно (таблица 3.8; рисунок 3.8).

На 60-е сутки исследования между группами № 1 vs № 2, группами № 1 vs № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 3 процентное содержание ВЖТ было на 32,7 % ниже ($p < 0,05$), чем в группе № 2 (таблица 3.8; рисунок 3.9).

Таблица 3.8 – Процентное содержание висцеральной жировой ткани крыс в динамике по контрольным точкам исследования, %

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	0,46 (0,43–0,50)	0,81 (0,67–0,98)	0,69 (0,46–0,92)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0049$ $p_{2-3} = 0,1768$
	KW = 25,94, $p < 0,0001$			
В 60-е сутки	0,73 (0,65–0,94)	0,89 (0,72–0,95)	0,64 (0,54–0,74)	$p_{1-2} = 0,3610$ $p_{1-3} = 0,1080$ $p_{2-3} = 0,0008$
	KW = 13,42, $p = 0,0012$			
С 90-е сутки	0,50 (0,35–0,58)	1,32 (1,13–1,70)	0,67 (0,58–0,73)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0061$ $p_{2-3} = 0,0004$
	KW = 47,82, $p < 0,0001$			
Анализ внутри групп	KW = 24,94 $p < 0,0001$	KW = 29,06 $p < 0,0001$	KW = 0,5195 $p = 0,7712$	KW-test
	$p_{a-b} < 0,0001$ $p_{a-c} > 0,9999$	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} < 0,0001$	$p_{a-b} = 0,9540$ $p_{a-c} > 0,9999$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

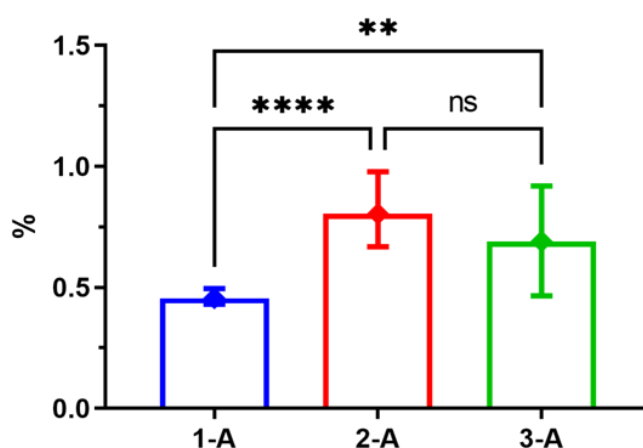


Рисунок 3.8 – Процентное содержание ВЖТ на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

На 90-е сутки процентное содержание ВЖТ в группе № 3 было на 29,1 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.8; рисунок 3.10). При этом в

группе № 2 процентное содержание ВЖТ оставалось на 90,1 % и 65,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.8; рисунок 3.10).

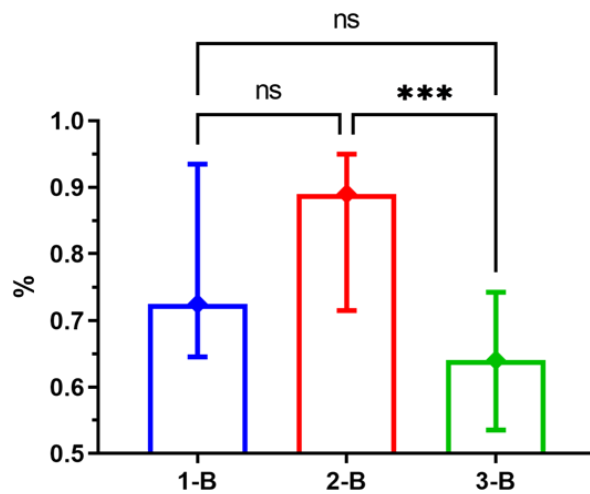


Рисунок 3.9 – Процентное содержание ВЖТ на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

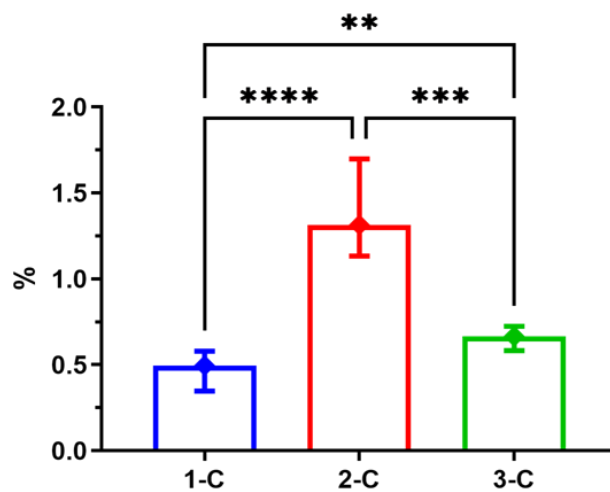


Рисунок 3.10 – Процентное содержание ВЖТ на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики (А vs С) процентного содержания ВЖТ выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) рост показателя в группе № 2 на 62,9 %. В группе № 3 статистически значимых изменений показателя не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.8; рисунок 3.11).

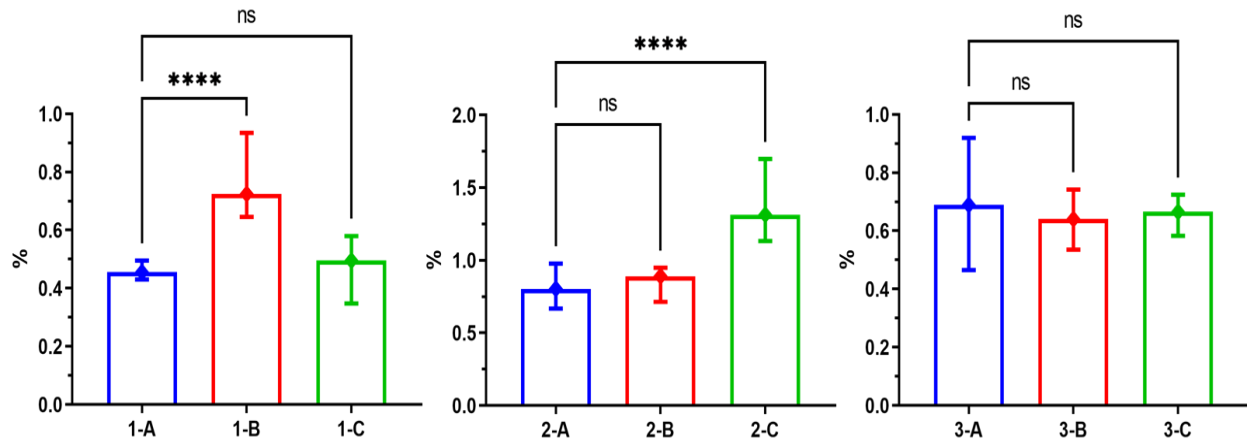


Рисунок 3.11 – Процентное содержание ВЖТ в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Полученные данные подтверждают, что в целом на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в группах № 2 и № 3 отмечается статистически значимо большее процентное содержание ВЖТ, по сравнению с группой № 1. Применение в группе № 3 ТЭС-терапии, по оценке проведенной на 60-е и 90-е сутки исследования, связано со статистически значимо меньшим процентным содержанием ВЖТ ($p < 0,05$), по сравнению с группой № 2.

3.3. Концентрация глюкозы в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на показатели углеводного обмена у крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика концентрации глюкозы в сыворотке крови натошак, полученной от животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.9).

При сравнении уровня глюкозы на 30-е сутки от начала исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 показатель был на 38,0 % и 23,9 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.9; рисунок 3.12).

Таблица 3.9 – Концентрация глюкозы в сыворотке крови крыс натошак в динамике по контрольным точкам исследования, ммоль/л

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Тьюки
А 30-е сутки	5,08 ± 1,87	7,46 ± 2,16	5,87 ± 1,45	p ₁₋₂ = 0,0004 p ₁₋₃ = 0,3682 p ₂₋₃ = 0,0238
	One-way ANOVA F = 8,588, p = 0,0005			
В 60-е сутки	5,99 ± 2,24	9,56 ± 2,97	7,42 ± 2,35	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,1893 p ₂₋₃ = 0,0261
	One-way ANOVA F = 9,999, p = 0,0002			
С 90-е сутки	5,79 ± 1,73	9,50 ± 2,98	7,64 ± 2,24	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0439 p ₂₋₃ = 0,0418
	One-way ANOVA F = 12,22, p < 0,0001			
Анализ внутри групп	F = 1,213, p = 0,3049	F = 3,850, p = 0,0270	F = 4,367, p = 0,0172	One-way ANOVA
	p _{a-b} = 0,2447 p _{a-c} = 0,4130	p _{a-b} = 0,0332 p _{a-c} = 0,0398	p _{a-b} = 0,0390 p _{a-c} = 0,0167	post-hoc тест Даннета

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc тестов Тьюки и Даннета; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

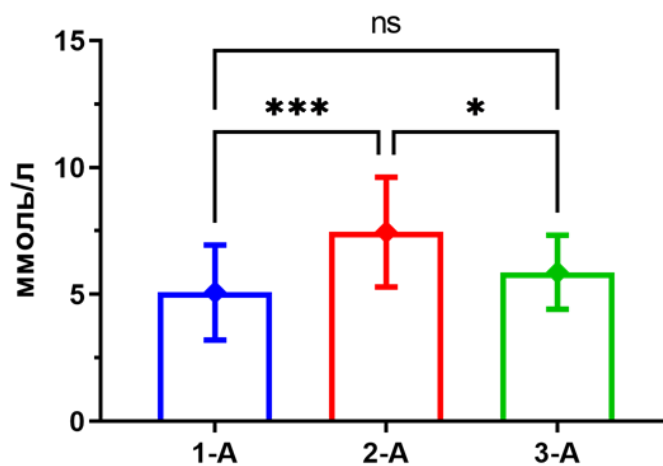


Рисунок 3.12 – Концентрация глюкозы крови натошак на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

На 60-е сутки между группами № 1 и № 3 различий не выявлено ($p > 0,05$). В группе № 2 уровень глюкозы также оставался на 45,9 % и 25,2 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.9; рисунок 3.13).

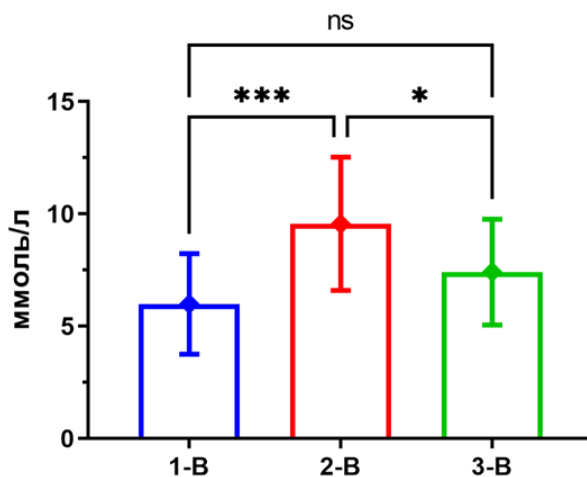


Рисунок 3.13 – Концентрация глюкозы крови натошак на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

На 90-е сутки исследования концентрация глюкозы в группе № 3 была на 27,6 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.9; рисунок 3.14). При этом в группе № 2 концентрация глюкозы оставалась на 48,5 % и 27,6 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.9; рисунок 3.14).

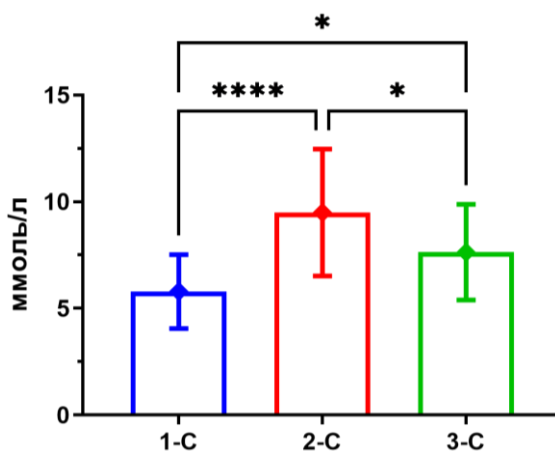


Рисунок 3.14 – Концентрация глюкозы крови натошак на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики (A vs C) концентрации глюкозы натошак выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) рост в группе № 2 на 27,3 % и в группе № 3 на 30,2 %. В группе № 1 статистически значимых изменений показателя не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.9; рисунок 3.15).

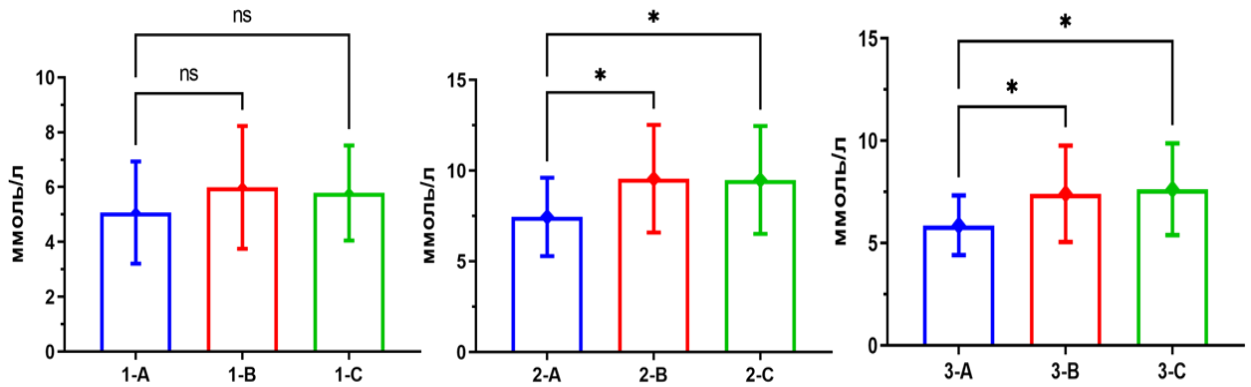


Рисунок 3.15 – Концентрация глюкозы крови натошак в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Полученные данные подтверждают, что с течением времени на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в группах № 2 и № 3 отмечается статистически значимый подъем концентрации глюкозы сыворотки крови натошак ($p < 0,05$), по сравнению с находящимися на стандартном рационе крысами группы № 1. Применение в группе № 3 ТЭС-терапии статистически значимо связано с меньшей концентрацией глюкозы крови натошак на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, по сравнению с группой № 2.

3.4. Уровень фруктозамина в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на показатели углеводного обмена у крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика концентрации фруктозамина в

сыворотке крови, полученной от животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Концентрация фруктозамина в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, мкмоль/мл

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	597,7 (531,4–635,3)	641,1 (608,6–684,1)	613,0 (569,2–652,3)	$p_{1-2} = 0,0644$ $p_{1-3} > 0,9999$
	KW = 5,336, $p = 0,0694$			$p_{2-3} = 0,5408$
В 60-е сутки	565,3 (540,5–593,7)	723,8 (664,5–847,7)	613,7 (581,7–749,8)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0110$
	KW = 26,77, $p < 0,0001$			$p_{2-3} = 0,0725$
С 90-е сутки	489,8 (443,6–601,6)	824,1 (723,2–922,9)	613,4 (568,2–733,8)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0089$
	KW = 34,95, $p < 0,0001$			$p_{2-3} = 0,0098$
Анализ внутри групп	KW = 10,55 $p = 0,0051$	KW = 19,62 $p < 0,0001$	KW = 0,9111 $p < 0,6341$	KW-test
	$p_{a-b} = 0,5466$ $p_{a-c} = 0,0028$	$p_{a-b} = 0,0140$ $p_{a-c} < 0,0001$	$p_{a-b} = 0,7021$ $p_{a-c} > 0,9999$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При проведении межгрупповых сравнений концентрации фруктозамина на 30-е сутки исследования статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.10; рисунок 3.16).

На 60-е сутки между группами № 2 и № 3 статистически значимых различий по концентрации фруктозамина не было ($p > 0,05$) (таблица 3.10; рисунок 3.17). Однако в группе № 2 концентрация фруктозамина была на 24,6 % и 16,5 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.10; рисунок 3.17).

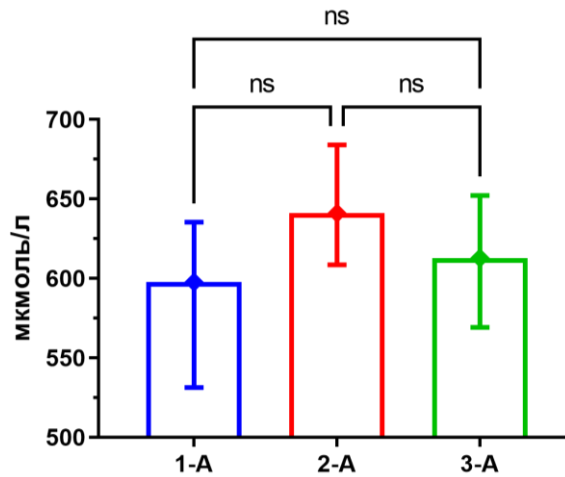


Рисунок 3.16 – Концентрация фруктозамина на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; аббревиатурой ns – отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами

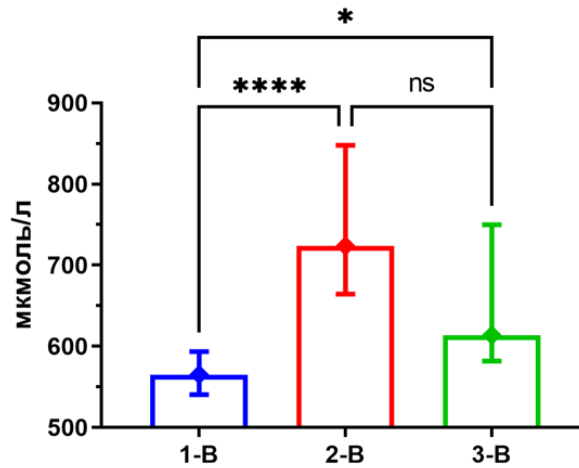


Рисунок 3.17 – Концентрация фруктозамина на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

На 90-е сутки исследования концентрация фруктозамина в группе № 3 была на 22,4 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 1. При этом в группе № 2 концентрация фруктозамина оставалась на 50,9 % и 29,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.10; рисунок 3.18).

При анализе внутригрупповой динамики (А vs С) концентрации фруктозамина выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) изменения показателя: снижение в группе № 1 на 18,1 % и подъем в группе № 2 на 28,5 %.

В группе № 3 статистически значимых изменений показателя за период исследования не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.10; рисунок 3.19).

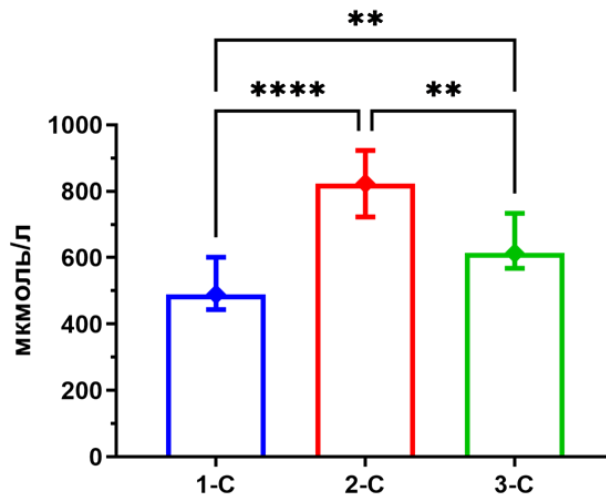


Рисунок 3.18 – Концентрация фруктозамина на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

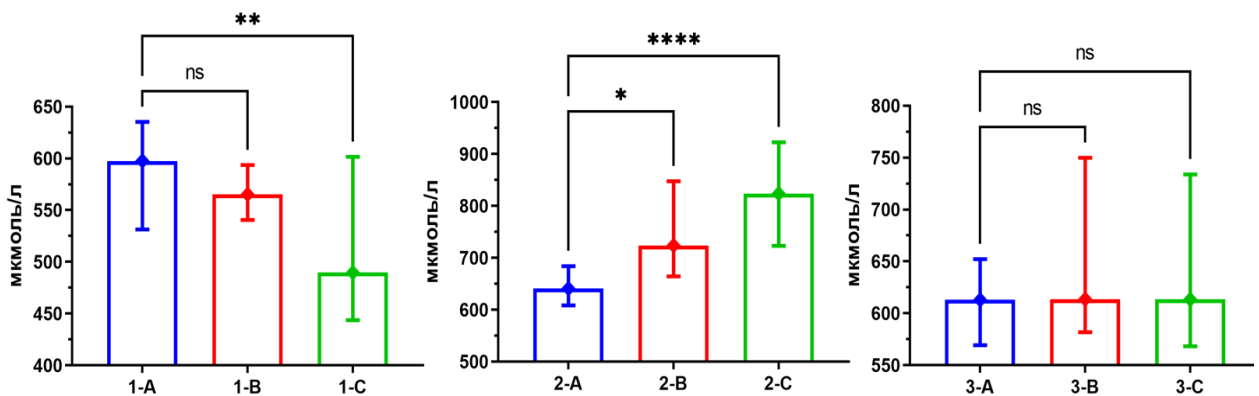


Рисунок 3.19 – Концентрация фруктозамина в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в группе № 2 только на 60-е и 90-е сутки исследования отмечается прогрессирующая дестабилизация углеводного обмена, в пользу чего свидетельствует статистически значимый рост концентрации фруктозамина ($p < 0,05$), в отличие от крыс группы № 1. В группе № 3 против группы № 2

только на 90-е сутки исследования отмечен статистически значимо меньший ($p < 0,05$) уровень фруктозамина, что показывает умеренный эффект ТЭС-терапии в отношении контроля уровня гликемии.

3.5. Уровень С-пептида в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на показатели углеводного обмена у крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика содержания С-пептида в сыворотке крови, полученной от животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Содержание С-пептида в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, пг/мл

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	39,69 (27,32–47,51)	48,06 (43,74–57,09)	46,04 (35,28–54,74)	$p_{1-2} = 0,0092$ $p_{1-3} = 0,3271$ $p_{2-3} = 0,5234$
	KW = 8,785, $p = 0,0124$			
В 60-е сутки	33,11 (26,08–44,82)	56,47 (51,31–63,73)	43,78 (38,70–48,91)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,4200$ $p_{2-3} = 0,0003$
	KW = 30,44, $p < 0,0001$			
С 90-е сутки	36,23 (29,90–39,14)	61,80 (50,77–79,95)	47,49 (37,11–53,90)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0518$ $p_{2-3} = 0,0355$
	KW = 24,00, $p < 0,0001$			
Анализ внутри групп	KW = 1,216 $p = 0,5444$	KW = 6,451 $p = 0,0397$	KW = 0,5531 $p = 0,7584$	KW-test
	$p_{a-b} = 0,9157$ $p_{a-c} = 0,5626$	$p_{a-b} = 0,1376$ $p_{a-c} = 0,0290$	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении содержания С-пептида на 30-е сутки от начала исследования между группами № 1 vs № 3, а также № 2 vs № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.11; рисунок 3.20).

При этом в группе № 2 уровень С-пептида был на 19,1 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.11; рисунок 3.20).

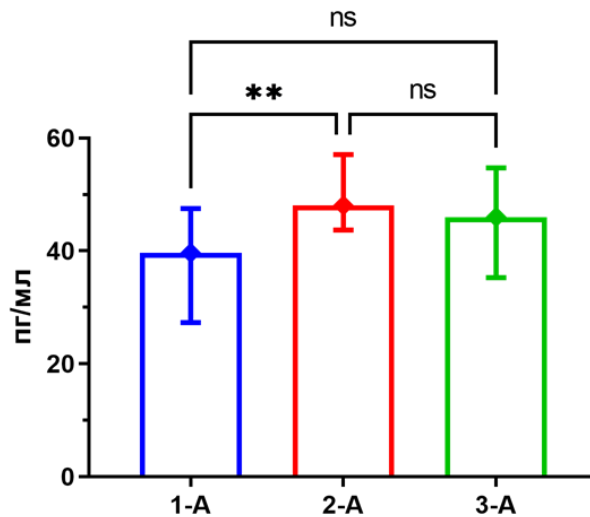


Рисунок 3.20 – Содержание С-пептида на 30-е сутки у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

На 60-е сутки между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). В группе № 2 уровень С-пептида был на 52,2 % и 25,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.11; рисунок 3.21).

На 90-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.11; рисунок 3.22). В группе № 2 уровень С-пептида оставался на 52,1 % и на 26,2 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.11; рисунок 3.22).

При анализе внутригрупповой динамики (А vs С) концентрации С-пептида, только в группе № 2 выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) подъем на 28,6 %. В группах № 1 и № 3 статистически значимых изменений концентрации С-пептида не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.11; рисунок 3.23).

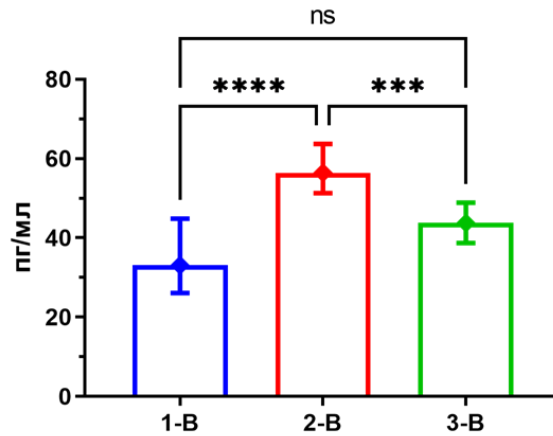


Рисунок 3.21 – Уровень С-пептида на 60-е сутки у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

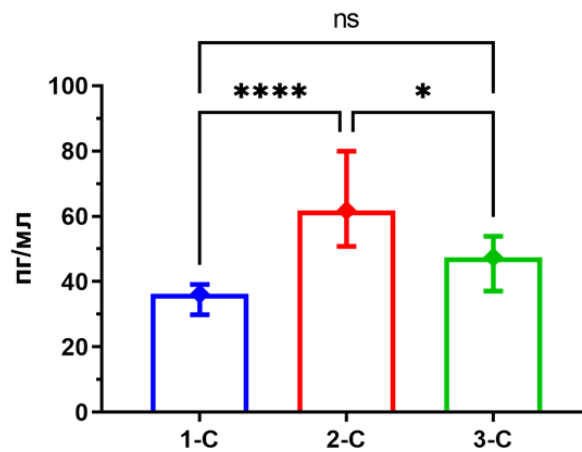


Рисунок 3.22 – Содержание С-пептида на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

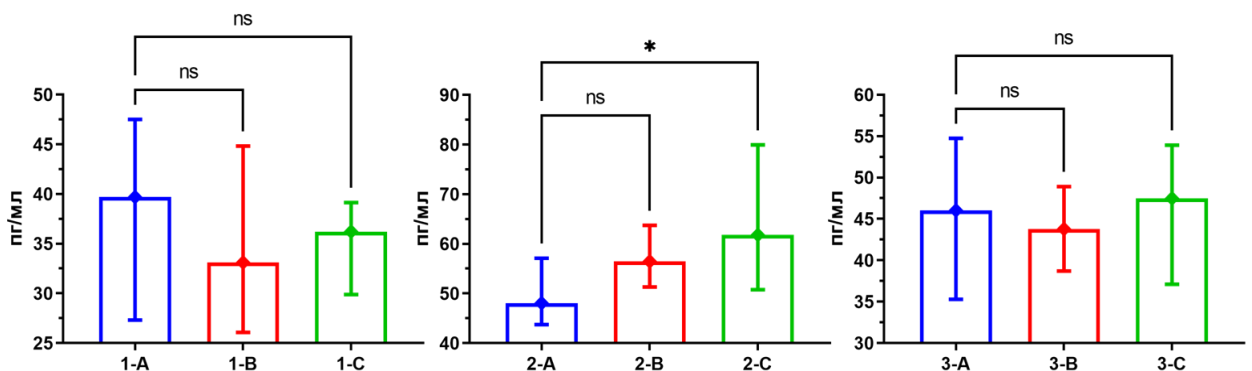


Рисунок 3.23 – Содержание С-пептида в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Под влиянием высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром, к 90-м суткам исследования только группе № 2 отмечается статистически значимый рост сывороточной концентрации С-пептида ($p < 0,05$). При этом статистически значимо меньший уровень С-пептида в группе № 3 против группы № 2 ($p < 0,05$), на 60-е и 90-е сутки исследования косвенно указывает на меньшую выраженность гиперинсулинемии при применении ТЭС-терапии.

3.6. Уровень общего холестерина в сыворотке крови крыс

в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена у крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика концентрации общего холестерина в сыворотке крови, полученной от животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.12).

При сравнении концентрации общего холестерина на 30-е сутки от начала исследования между группами № 1 vs № 3, а также № 2 vs № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.12; рисунок 3.24).

При этом в группе № 2 концентрация общего холестерина была на 23,8 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.12; рисунок 3.24).

На 60-е сутки исследования тенденция сохранилась, между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 концентрация общего холестерина была на 35,4 % и 18,7 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.12; рисунок 3.25).

На 90-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 концентрация общего холестерина была на 34,9 % и 29,2 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.12; рисунок 3.26).

Таблица 3.12 – Концентрация общего холестерина в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, ммоль/л

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	1,48 (1,35–1,57)	1,88 (1,36–2,06)	1,56 (1,33–1,85)	$p_{1-2} = 0,0183$ $p_{1-3} = 0,5497$ $p_{2-3} = 0,4735$
	KW = 7,528, $p = 0,0232$			
В 60-е сутки	1,35 (1,30–1,73)	1,93 (1,74–2,33)	1,60 (1,31–2,02)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,2191$ $p_{2-3} = 0,0233$
	KW = 20,09, $p < 0,0001$			
С 90-е сутки	1,49 (1,34–1,57)	2,12 (1,73–2,55)	1,58 (1,31–2,04)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} > 0,9999$ $p_{2-3} = 0,0030$
	KW = 19,04, $p < 0,0001$			
Анализ внутри групп	KW = 1,301 $p = 0,5219$	KW = 5,510 $p = 0,0636$	KW = 0,168 $p = 0,9193$	KW-test
	$p_{a-b} = 0,9828$ $p_{a-c} > 0,9999$	$p_{a-b} = 0,2388$ $p_{a-c} = 0,0429$	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

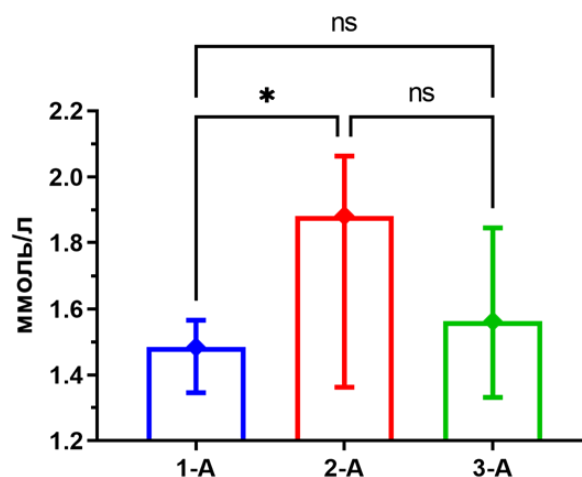


Рисунок 3.24 – Уровень общего холестерина на 30-е сутки в контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) группах; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

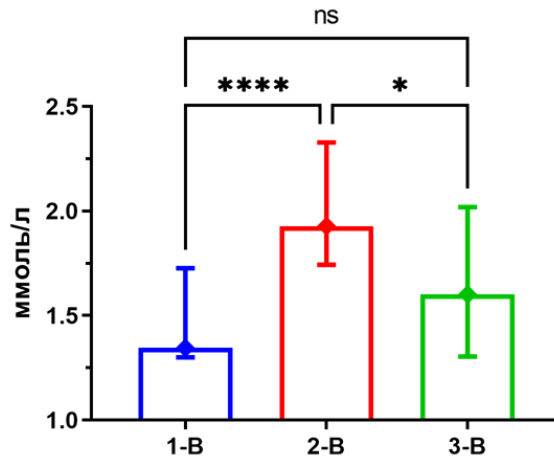


Рисунок 3.25 – Уровень общего холестерина на 60-е сутки в контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) группах; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

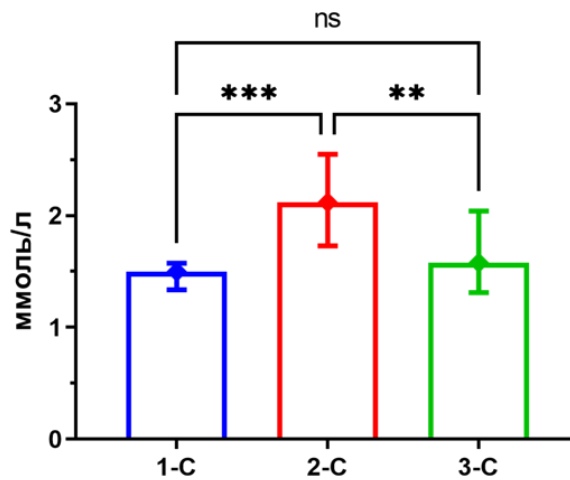


Рисунок 3.26 – Концентрация общего холестерина на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики сывороточной концентрации общего холестерина с помощью критерия Краскелла-Уоллиса в исследуемых группах статистически значимые изменения показателя отсутствовали ($p > 0,05$) (таблица 3.12; рисунок 3.27).

Полученные данные подтверждают, что при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в группе № 2 сывороточная концентрация общего холестерина статистически значимо выше ($p > 0,05$), по сравнению с крысами группы № 1. Применение в группе № 3 ТЭС-терапии сопровождается

умеренным снижением концентрации общего холестерина на 60-е и 90-е сутки исследования, по сравнению с крысами группы № 1.

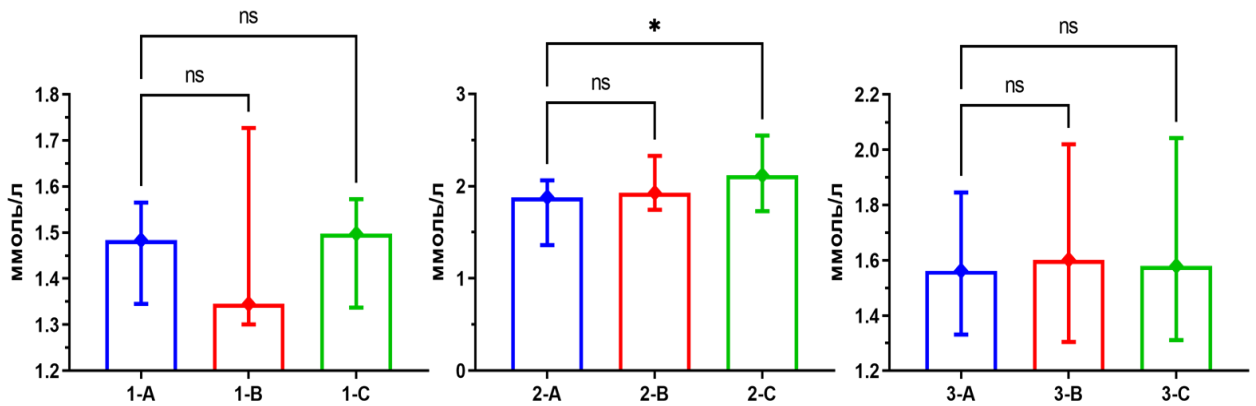


Рисунок 3.27 – Концентрация общего холестерина в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

3.7. Уровень триглицеридов в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена у крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика концентрации триглицеридов в сыворотке крови, полученной от животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.13).

При сравнении концентрации триглицеридов на 30-е сутки от начала исследования между группами № 1 vs № 3, а также № 2 vs № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 концентрация триглицеридов была на 24,6 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.13; рисунок 3.28).

На 60-е сутки между группами № 1 vs № 3, а также № 2 vs № 3 статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). В группе № 2 уровень триглицеридов был на 38,0 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.13; рисунок 3.29).

Таблица 3.13 – Концентрация триглицеридов в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, ммоль/л

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	0,89 (0,71–0,95)	1,14 (0,87–1,27)	0,90 (0,80–1,08)	$p_{1-2} = 0,0068$ $p_{1-3} = 0,8809$ $p_{2-3} = 0,1362$
	KW = 9,610, p = 0,0082			
В 60-е сутки	0,83 (0,72–0,94)	1,22 (0,94–1,48)	0,92 (0,84–1,06)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,1222$ $p_{2-3} = 0,0815$
	KW = 18,12, p = 0,0001			
С 90-е сутки	0,84 (0,74–0,95)	1,18 (0,94–1,51)	0,82 (0,67–1,08)	$p_{1-2} = 0,0008$ $p_{1-3} > 0,9999$ $p_{2-3} = 0,0016$
	KW = 16,78, p = 0,0002			
Анализ внутри групп	KW = 0,300 p = 0,8606	KW = 0,828 p = 0,6612	KW = 2,568 p = 0,2769	KW-test
	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	$p_{a-b} = 0,8512$ $p_{a-c} = 0,8724$	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,4230$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

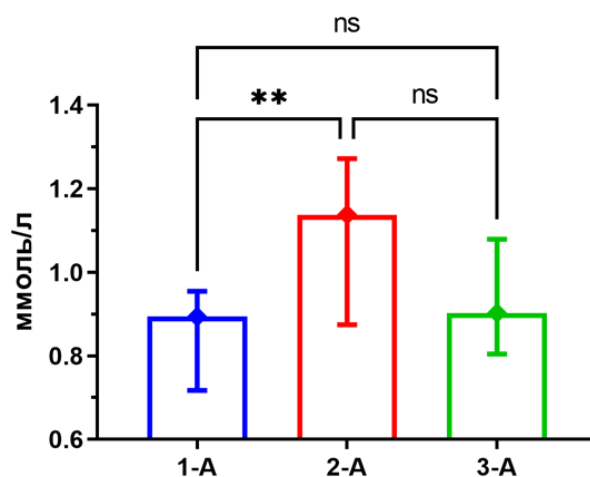


Рисунок 3.28 – Концентрация триглицеридов на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

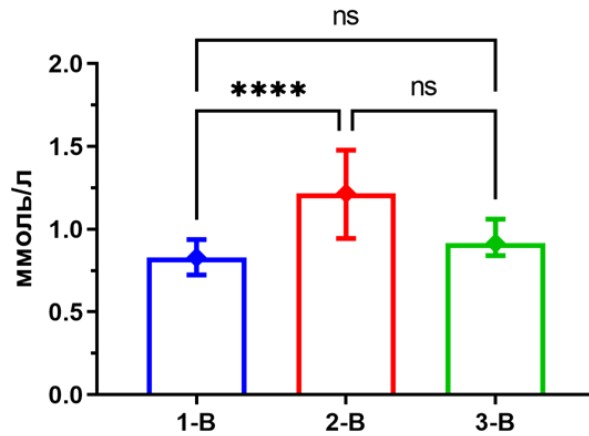


Рисунок 3.29 – Концентрация триглицеридов на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

На 90-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 концентрация триглицеридов была на 33,7 % и 36,0 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.13; рисунок 3.30).

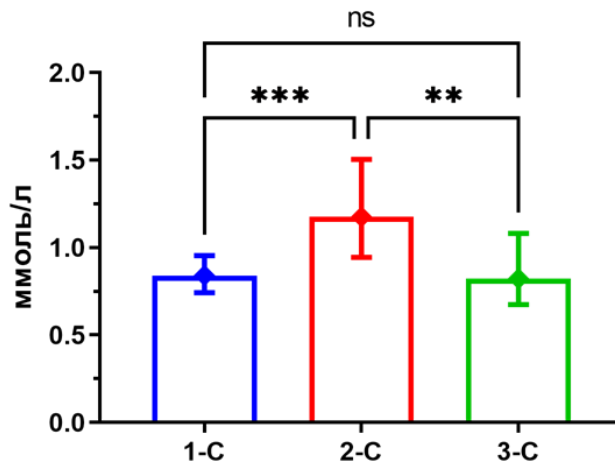


Рисунок 3.30 – Концентрация триглицеридов на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики сывороточной концентрации триглицеридов статистически значимых изменений не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.13; рисунок 3.31).

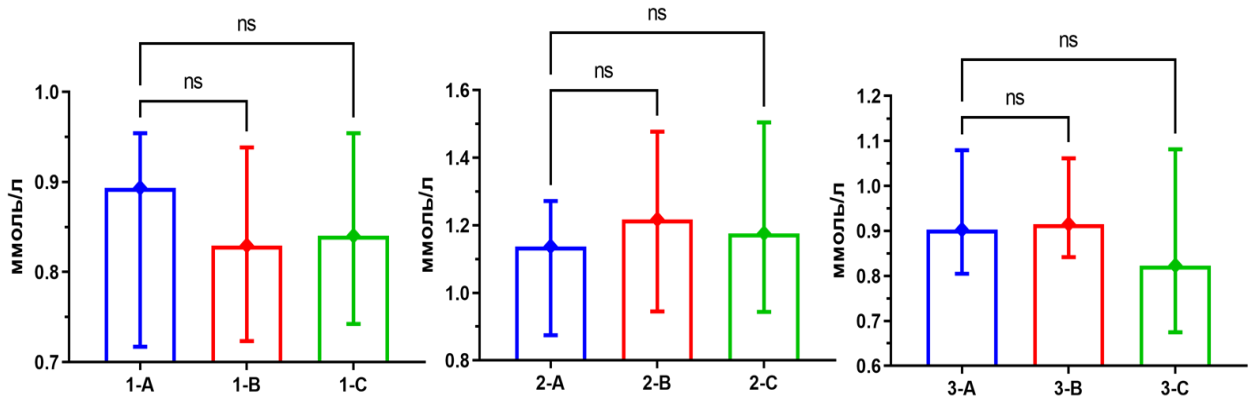


Рисунок 3.31 – Концентрация триглицеридов в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; аббревиатурой ns – отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами

Высококалорийная диета обогащенная фруктозой и жиром связана со статистически значимым ростом концентрации триглицеридов ($p < 0,05$) в группе № 2, по сравнению с группой № 1. Применение в группе № 3 ТЭС-терапии статистически значимо ассоциировано с меньшим уровнем триглицеридов на 90-е сутки исследования ($p < 0,05$), по отношению к группе № 2. Однако в ходе исследования статистически значимые различия по концентрации триглицеридов между группами № 1 и № 3 отсутствовали ($p > 0,05$).

3.8. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена у крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови, полученной от животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Концентрация ХС-ЛПНП в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, ммоль/л

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Тьюки
А 30-е сутки	1,06 ± 0,21	1,47 ± 0,36	1,15 ± 0,26	p ₁₋₂ < 0,0001
	One-way ANOVA F = 11,85, p = 0,0163			p ₁₋₃ = 0,5378 p ₂₋₃ = 0,0020
В 60-е сутки	1,07 ± 0,28	1,64 ± 0,48	1,12 ± 0,28	p ₁₋₂ < 0,0001
	One-way ANOVA F = 15,52, p < 0,0001			p ₁₋₃ = 0,8835 p ₂₋₃ < 0,0001
С 90-е сутки	1,02 ± 0,21	1,91 ± 0,56	1,27 ± 0,34	p ₁₋₂ < 0,0001
	One-way ANOVA F = 27,30, p < 0,0001			p ₁₋₃ = 0,1180 p ₂₋₃ < 0,0001
Анализ внутри групп	F = 0,219, p = 0,8040	F = 4,415, p = 0,0165	F = 1,454, p = 0,2421	One-way ANOVA
	p _{a-b} = 0,9831 p _{a-c} = 0,8462	p _{a-b} = 0,4102 p _{a-c} = 0,0088	p _{a-b} = 0,9279 p _{a-c} = 0,3358	post-hoc тест Даннета

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc тестов Тьюки и Даннета; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

На 30-е сутки между группами № 1 vs № 3 без статистически значимых различий ($p > 0,05$). В группе № 2 уровень ХС-ЛПНП был на 32,4 % и 24,4 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.14; рисунок 3.32).

На 60-е сутки исследования тенденция сохранилась, между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 концентрация ХС-ЛПНП была на 42,1 % и 37,7 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.14; рисунок 3.33).

На 90-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 концентрация ХС-ЛПНП была на 60,8 % и 40,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.14; рисунок 3.34).

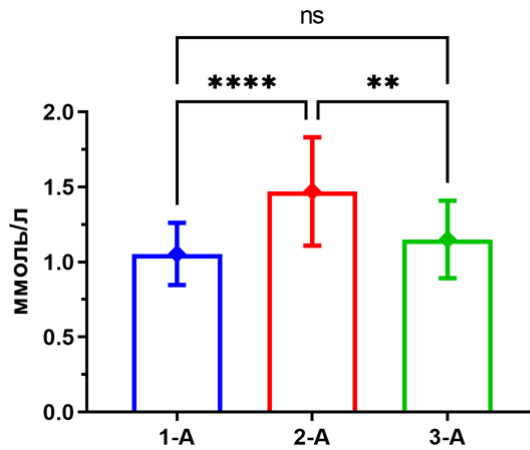


Рисунок 3.32 – Концентрация ХС-ЛПНП на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

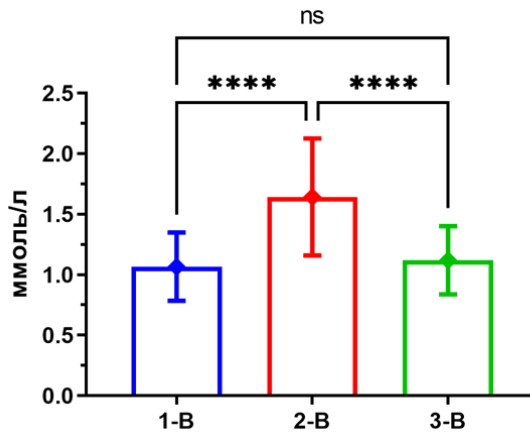


Рисунок 3.33 – Концентрация ХС-ЛПНП на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

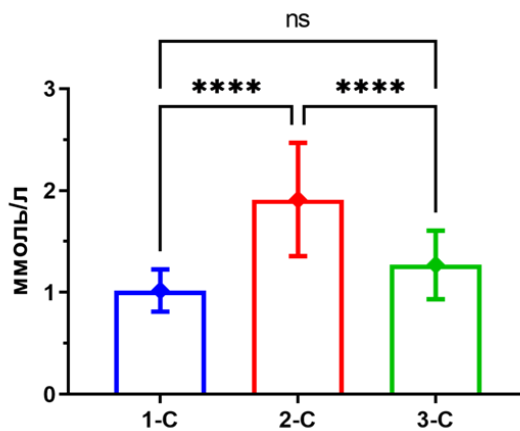


Рисунок 3.34 – Концентрация ХС-ЛПНП на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики (А vs С) концентрации ХС-ЛПНП только в группе № 2 выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) рост на 29,9 %. В группах № 1 и № 3 статистически значимых внутригрупповых изменений показателя не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.14; рисунок 3.35).

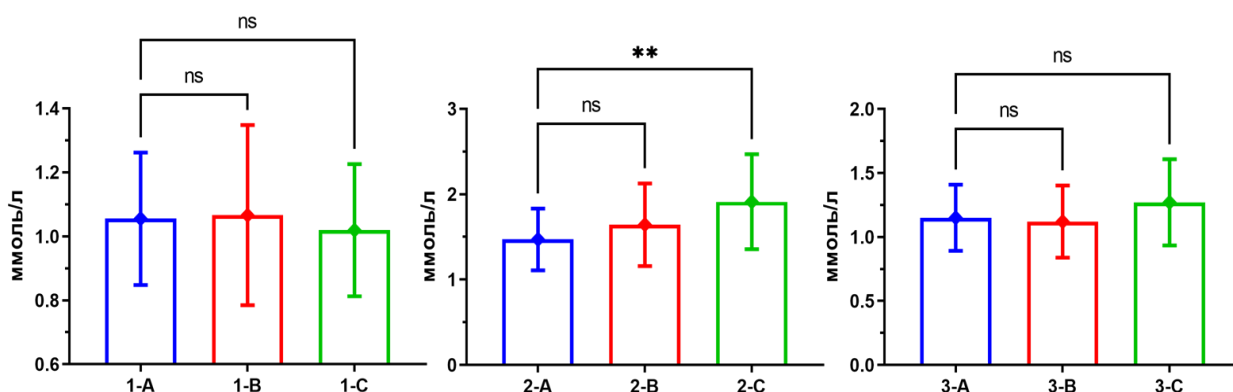


Рисунок 3.35 – Концентрация ХС-ЛПНП в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Полученные данные подтверждают, что с течением времени при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в группе № 2 отмечается статистически значимый рост концентрации ХС-ЛПНП ($p < 0,05$), в отличие от крыс группы № 1, находящихся на стандартном рационе. На фоне применения ТЭС-терапии в группе № 3 по отношению к группе № 1, статистически значимых различий по уровню ХС-ЛПНП не выявлено ($p > 0,05$).

3.9. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена у крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в крови крыс из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Концентрация ХС-ЛПВП в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, ммоль/л

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	1,25 (1,05–1,39)	1,01 (0,92–1,10)	1,13 (1,01–1,22)	$p_{1-2} = 0,0003$ $p_{1-3} = 0,3212$ $p_{2-3} = 0,0660$
	KW = 15,38, $p = 0,0005$			
В 60-е сутки	1,14 (1,02–1,26)	0,93 (0,81–1,00)	1,10 (0,99–1,19)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} > 0,9999$ $p_{2-3} = 0,0014$
	KW = 19,66, $p < 0,0001$			
С 90-е сутки	1,24 (1,16–1,30)	0,97 (0,85–1,10)	1,10 (0,95–1,20)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0046$ $p_{2-3} = 0,1119$
	KW = 27,97, $p < 0,0001$			
Анализ внутри групп	KW = 4,401 $p = 0,1107$	KW = 3,262 $p = 0,1958$	KW = 0,7643 $p = 0,6824$	KW-test
	$p_{a-b} = 0,1809$ $p_{a-c} > 0,9999$	$p_{a-b} = 0,1461$ $p_{a-c} = 0,9602$	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,7695$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении показателя на 30-е сутки между группами № 1 vs № 3, а также № 2 vs № 3 статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 концентрация ХС-ЛПВП была на 21,2 % ниже ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.15; рисунок 3.36).

На 60-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 концентрация ХС-ЛПВП также оставалась на 20,3 % и 16,7 % ниже ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.15; рисунок 3.37).

На 90-е сутки исследования концентрация ХС-ЛПВП в группе № 3 становилась на 12,0 % ниже ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.15; рисунок 3.38). При этом в группе № 2 концентрация ЛПВП также оставалась на 24,4 % ниже ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.15; рисунок 3.38).

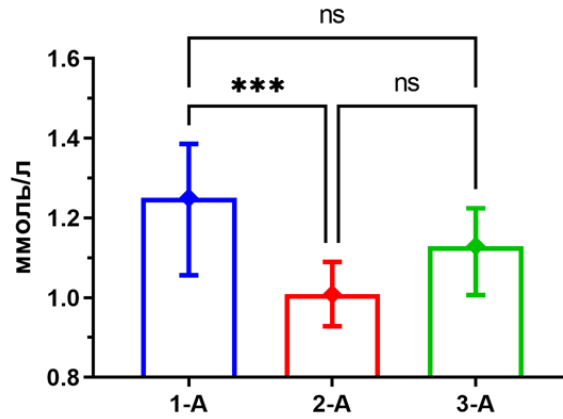


Рисунок 3.36 – Концентрация ХС-ЛПВП на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

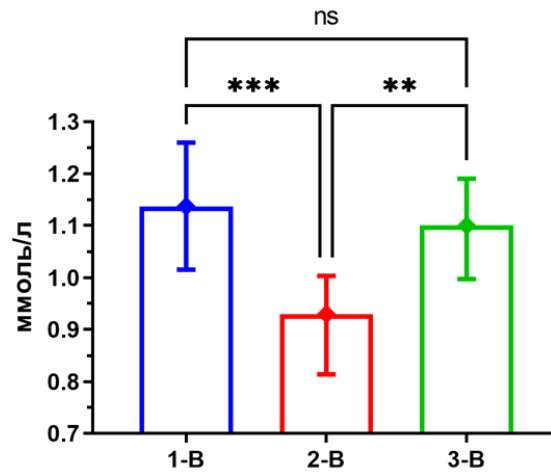


Рисунок 3.37 – Концентрация ХС-ЛПВП на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

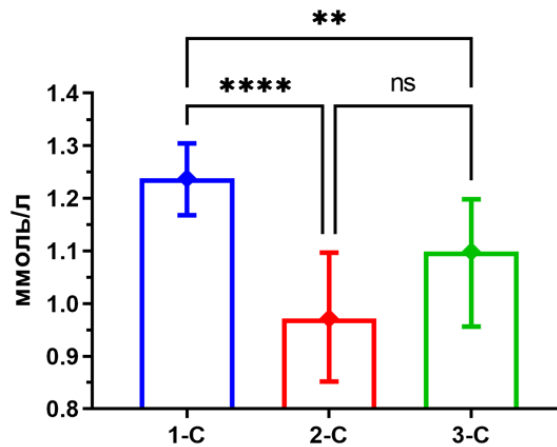


Рисунок 3.38 – Концентрация ХС-ЛПВП на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики концентрации ХС-ЛПВП статистически значимых изменений не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.15; рисунок 3.39).

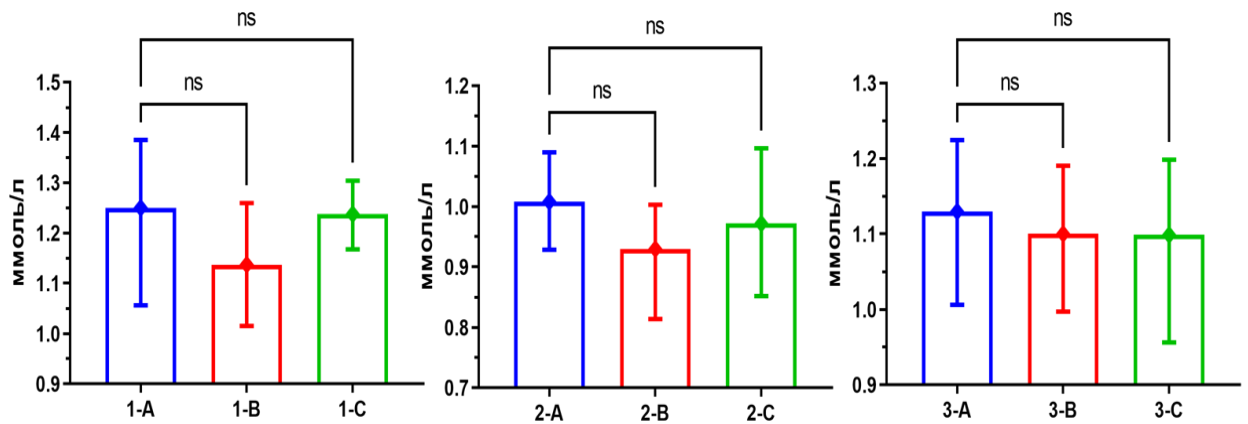


Рисунок 3.39 – Концентрация ХС-ЛПВП в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; аббревиатурой ns – отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами

Полученные данные показывают, что при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в группе № 2 концентрация ХС-ЛПВП статистически значимо ниже ($p < 0,05$), по сравнению с крысами группы № 1. На фоне применения ТЭС-терапии в группе № 3, по отношению к группе № 1, на 30-е и 60-е сутки исследования статистически значимые различия по концентрации ХС-ЛПВП отсутствовали ($p > 0,05$).

3.10. Коэффициент атерогенности сыворотки крови крыс

в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена у крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика коэффициента атерогенности (КА) животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Коэффициент атерогенности сыворотки крови крыс на высококалорийной диете в динамике по контрольным точкам исследования, у.е.

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	0,87 (0,71–0,95)	1,46 (1,16–1,68)	1,07 (0,84–1,20)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,1648$ $p_{2-3} = 0,0040$
	KW = 26,86, $p < 0,0001$			
В 60-е сутки	0,92 (0,73–1,15)	1,73 (1,46–2,23)	0,97 (0,80–1,24)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} > 0,9999$ $p_{2-3} < 0,0001$
	KW = 29,21, $p < 0,0001$			
С 90-е сутки	0,84 (0,68–0,97)	1,96 (1,35–2,44)	1,09 (1,00–1,41)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0061$ $p_{2-3} = 0,0046$
	KW = 39,14, $p < 0,0001$			
Анализ внутри групп	KW = 1,159 $p = 0,5603$	KW = 7,212 $p = 0,0272$	KW = 4,542 $p = 0,1032$	KW-test
	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	$p_{a-b} = 0,1432$ $p_{a-c} = 0,0173$	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,2476$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении КА на 30-е сутки от начала исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 КА был на 51,3 % и 30,8 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.16; рисунок 3.40).

На 60-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 КА также оставался на 61,1 % и 56,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.16; рисунок 3.41).

На 90-е сутки КА в группе № 3 становился на 21,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.16; рисунок 3.42). При этом в группе № 2 КА также оставался на 80,0 % и 57,0 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.16; рисунок 3.42).

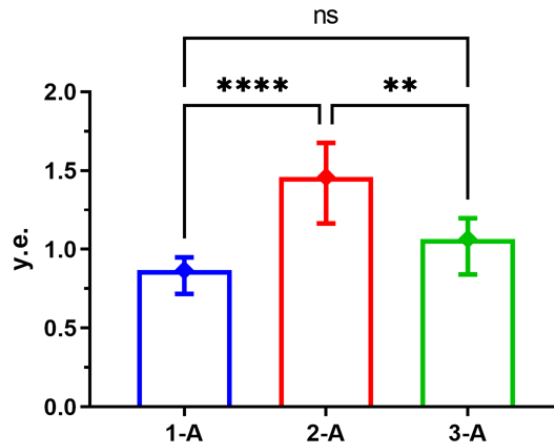


Рисунок 3.40 – Коэффициент атерогенности на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-A), сравнения (2-A) и основной (3-A) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия, аббревиатурой ns – их отсутствие

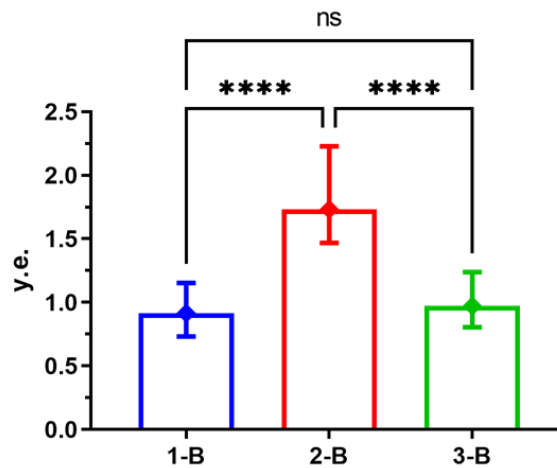


Рисунок 3.41 – Коэффициент атерогенности на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-B), сравнения (2-B) и основной (3-B) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

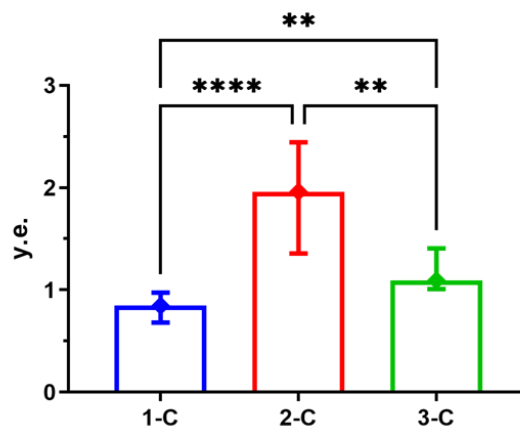


Рисунок 3.42 – Коэффициент атерогенности на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-C), сравнения (2-C) и основной (3-C) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики КА (А vs С) в группе № 2 выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) рост на 34,2 %. В группах № 1 и № 3 статистически значимых изменений показателя не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.16; рисунок 3.43).

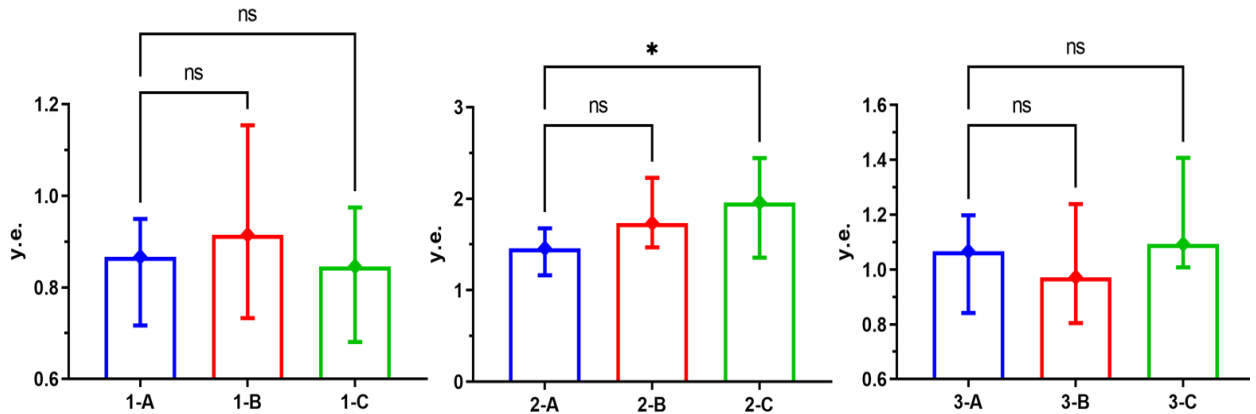


Рисунок 3.43 – Коэффициент атерогенности в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Полученные данные показывают, что при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в группе № 2, в отличие от группы № 3, отмечается статистически значимый росту КА ($p < 0,05$). На фоне применения ТЭС-терапии в группе № 3, по отношению к группе № 1, на 30-е и 60-е сутки исследования отсутствовали статистически значимые различия КА ($p > 0,05$).

3.11. Уровень β -эндорфина в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на состояние опиоидергической системы крыс при высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика содержания β -эндорфина в сыворотке крови, полученной от животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Содержание β -эндорфина в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, пг/мл

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	40,62 (34,46–47,95)	23,57 (15,50–42,96)	56,00 (49,17–65,08)	$p_{1-2} = 0,1170$ $p_{1-3} = 0,0049$ $p_{2-3} < 0,0001$
	KW = 27,59, $p < 0,0001$			
В 60-е сутки	43,95 (28,59–50,36)	29,90 (20,13–37,06)	56,86 (47,73–66,23)	$p_{1-2} = 0,0914$ $p_{1-3} = 0,0038$ $p_{2-3} < 0,0001$
	KW = 29,39, $p < 0,0001$			
С 90-е сутки	45,95 (30,74–59,32)	24,50 (17,89–37,05)	80,80 (44,67–100,8)	$p_{1-2} = 0,0118$ $p_{1-3} = 0,0446$ $p_{2-3} < 0,0001$
	KW = 26,75, $p < 0,0001$			
Анализ внутри групп	KW = 1,582 $p = 0,4534$	KW = 0,966 $p = 0,6169$	KW = 5,242 $p = 0,0727$	KW-test
	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,5155$	$p_{a-b} = 0,6928$ $p_{a-c} > 0,9999$	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,0948$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении содержания β -эндорфина на 30-е сутки исследования между группами № 1 и № 2 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 3 уровень β -эндорфина был на 31,8 % и 81,5 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 2 соответственно (таблица 3.17; рисунок 3.44).

На 60-е сутки между группами № 1 и № 2 без статистически значимых различий ($p > 0,05$). В группе № 3 уровень β -эндорфина на 25,6 % и 62,1 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 2 соответственно (таблица 3.17; рисунок 3.45).

На 90-е сутки исследования содержание β -эндорфина в группе № 3 оставалось на 55,0 % и на 107,0 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 2 соответственно. При этом в группе № 2 уровень β -эндорфина был на 60,9 % ниже ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.17; рисунок 3.46).

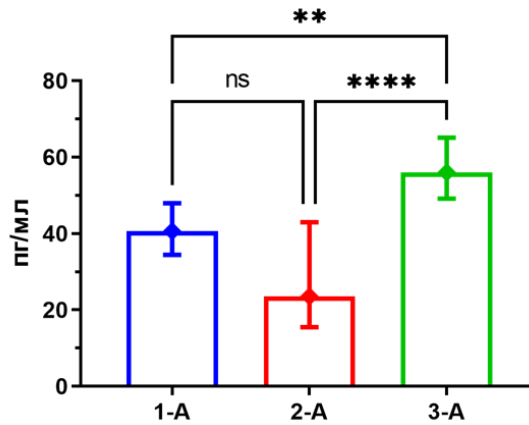


Рисунок 3.44 – Уровень β -эндорфина на 30-е сутки у крыс контрольной (1-A), сравнения (2-A) и основной (3-A) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

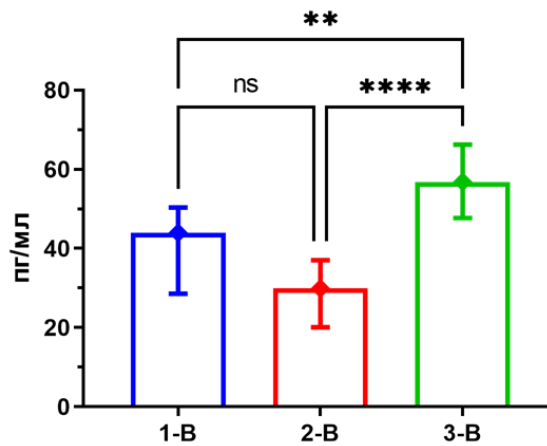


Рисунок 3.45 – Уровень β -эндорфина на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-B), сравнения (2-B) и основной (3-B) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

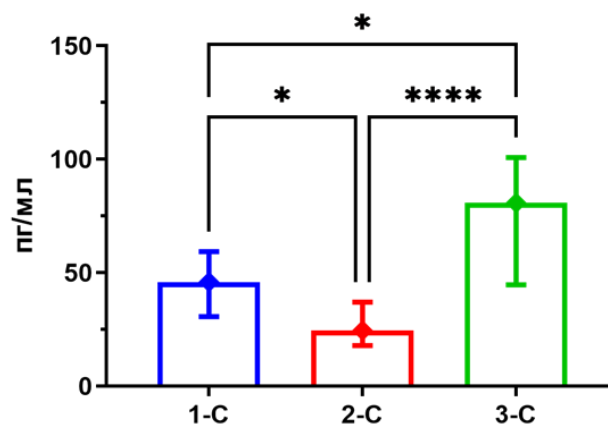


Рисунок 3.46 – Содержание β -эндорфина на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-C), сравнения (2-C) и основной (3-C) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики содержания β -эндорфина статистически значимых изменений показателя не было ($p > 0,05$) (таблица 3.17; рисунок 3.47).

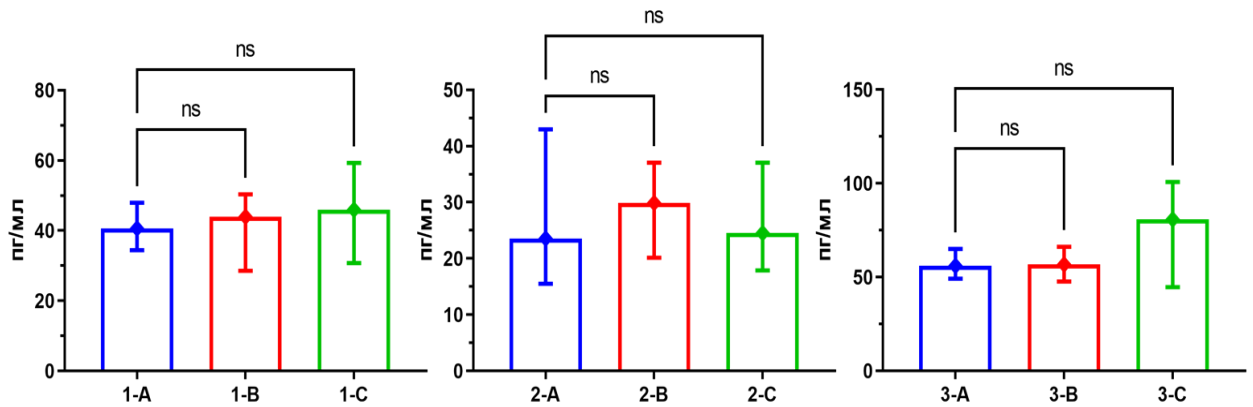


Рисунок 3.47 – Содержание β -эндорфина в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; аббревиатурой ns – отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами

Полученные данные свидетельствуют, что в течение всего периода наблюдения применение в группе № 3 ТЭС-терапии сопровождается статистически значимым подъемом концентрации β -эндорфина ($p < 0,05$), по сравнению с группами № 1 и № 2.

3.12. Уровень интерлейкина-19 в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на состояние цитокинового гомеостаза крыс на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика содержания интерлейкина-19 (ИЛ-19) в сыворотке крови, полученной от животных из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.18).

При сравнении содержания ИЛ-19 на 30-е сутки от начала исследования показано, что в группе № 3 его уровень был на 33,1 % и 39,5 % выше ($p < 0,05$),

чем в группах № 1 и № 2 соответственно. В группе № 2 содержание ИЛ-19 было на 6,7 % ниже ($p < 0,05$), чем в группе № 1 (таблица 3.18; рисунок 3.48).

Таблица 3.18 – Содержание интерлейкина-19 в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, пг/мл

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	20,20 (19,43–21,67)	18,89 (18,64–19,10)	28,20 (21,40–30,05)	$p_{1-2} = 0,0038$ $p_{1-3} = 0,0073$ $p_{2-3} < 0,0001$
	KW = 39,15, $p < 0,0001$			
В 60-е сутки	20,04 (19,68–20,63)	19,64 (19,31–19,93)	22,34 (21,03–23,46)	$p_{1-2} = 0,0979$ $p_{1-3} = 0,0055$ $p_{2-3} < 0,0001$
	KW = 27,89, $p < 0,0001$			
С 90-е сутки	19,59 (19,00–21,53)	19,71 (19,39–19,87)	21,77 (19,93–24,43)	$p_{1-2} > 0,9999$ $p_{1-3} = 0,0312$ $p_{2-3} = 0,0134$
	KW = 9,817, $p = 0,0074$			
Анализ внутри групп	KW = 1,658 $p = 0,4365$	KW = 24,60 $p < 0,0001$	KW = 6,642 $p = 0,0361$	KW-test
	$p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,4364$	$p_{a-b} = 0,0002$ $p_{a-c} < 0,0001$	$p_{a-b} = 0,0948$ $p_{a-c} = 0,0313$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

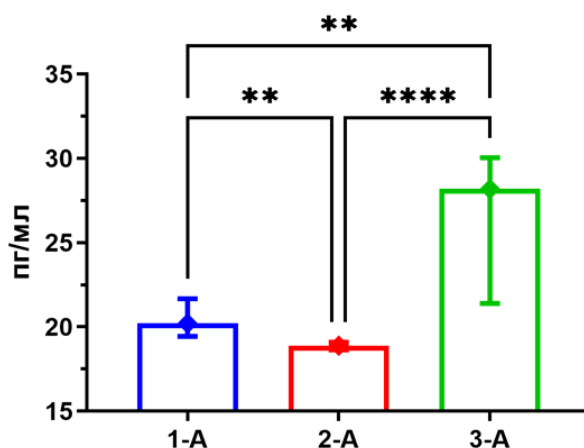


Рисунок 3.48 – Содержание ИЛ-19 на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

На 60-е сутки исследования между группами № 1 и № 2 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 3 содержание ИЛ-19 было на 10,9 % и 12,9 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 2 соответственно (таблица 3.18; рисунок 3.49).

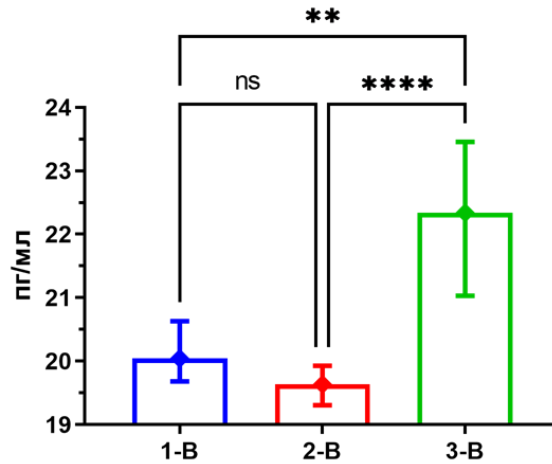


Рисунок 3.49 – Содержание ИЛ-19 на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

На 90-е сутки между группами № 1 и № 2 статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). В группе № 3 содержание ИЛ-19 было на 10,5 % и 9,9 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 2 соответственно (таблица 3.18; рисунок 3.50).

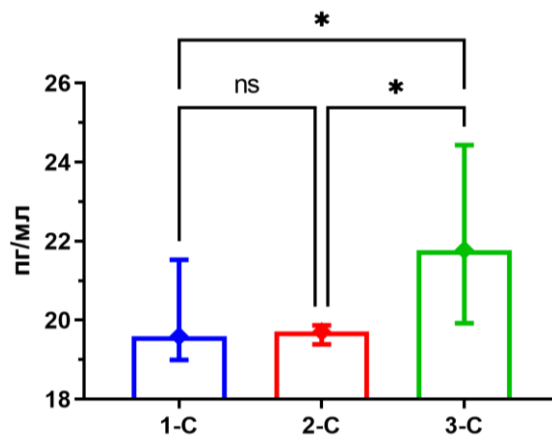


Рисунок 3.50 – Содержание ИЛ-19 на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики (А vs С) уровня ИЛ-19 выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,05$): в группе № 2 рост на 4,3 % и в группе № 3 снижение на 22,8 %. В группе № 1 статистически значимых изменений концентрации ИЛ-19 не было ($p > 0,05$) (таблица 3.18; рисунок 3.51).

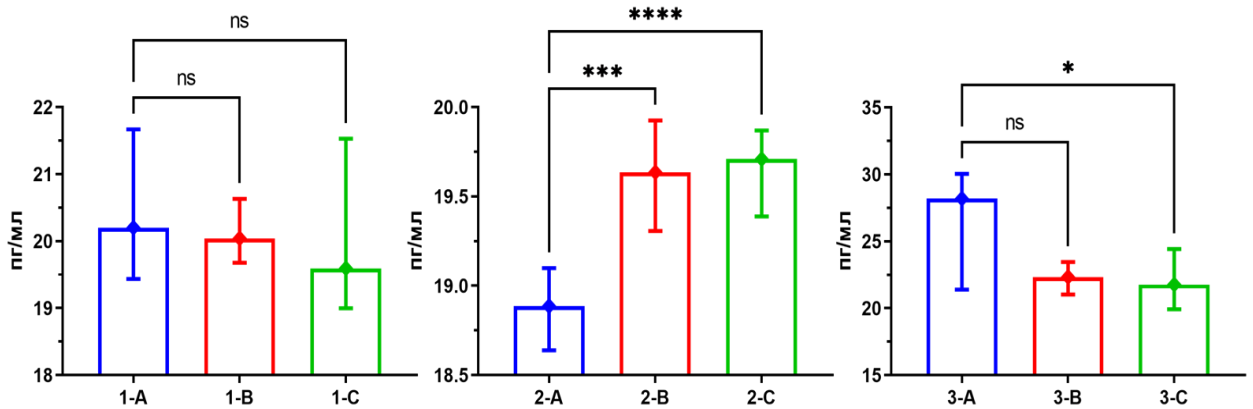


Рисунок 3.51 – Содержание ИЛ-19 в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

Таким образом, на фоне ТЭС-терапии в группе № 3 отмечается статистически значимый рост сывороточной концентрации ИЛ-19 ($p < 0,05$), по сравнению с группами № 1 и № 2. Обращает внимание, что к 90-м суткам исследования в группе № 2 уровень ИЛ-19 в сыворотке крови умеренно возрастает ($p < 0,05$), а в группе № 3 наблюдается его снижение ($p < 0,05$).

3.13. Уровень фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на активность хронического системного low-grade воспаления у крыс на высококалорийной диете проведена сравнительная характеристика концентрации фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови из групп контроля, сравнения и основной на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Содержание фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, пг/мл

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	18,40 (17,33–20,48)	19,91 (18,75–22,66)	17,61 (17,22–18,83)	$p_{1-2} = 0,0281$ $p_{1-3} = 0,5863$ $p_{2-3} = 0,0003$
	KW = 15,72, $p = 0,0004$			
В 60-е сутки	17,55 (17,07–18,12)	21,49 (19,73–22,74)	18,18 (17,41–19,07)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,2982$ $p_{2-3} = 0,0055$
	KW = 23,40, $p < 0,0001$			
С 90-е сутки	18,60 (17,65–19,76)	21,63 (19,92–26,56)	18,96 (17,89–21,45)	$p_{1-2} = 0,0002$ $p_{1-3} > 0,9999$ $p_{2-3} = 0,0045$
	KW = 17,63, $p = 0,0001$			
Анализ внутри групп	KW = 6,020 $p = 0,0493$	KW = 3,445 $p = 0,1786$	KW = 4,763 $p = 0,0924$	KW-test
	$p_{a-b} = 0,1054$ $p_{a-c} > 0,9999$	$p_{a-b} = 0,1376$ $p_{a-c} = 0,0290$	$p_{a-b} = 0,5155$ $p_{a-c} = 0,0582$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении содержания ФНО- α на 30-е сутки от начала исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 уровень ФНО- α был на 7,9 % и 12,3 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.19; рисунок 3.52).

На 60-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 содержание ФНО- α было на 20,2 % и 16,7 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.19; рисунок 3.53).

На 90-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.19; рисунок 3.54). При этом в группе № 2 уровень ФНО- α оставался на 15,1 % и 13,2 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.19; рисунок 3.54).

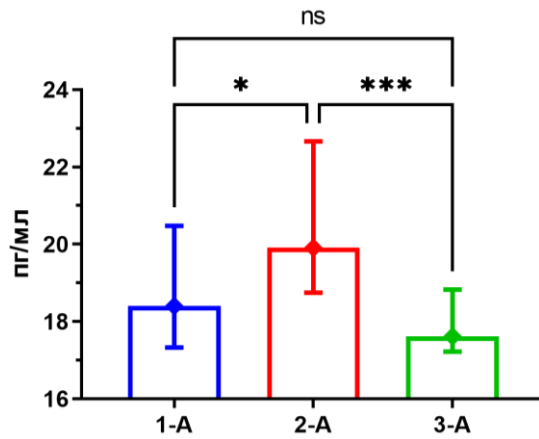


Рисунок 3.52 – Содержание ФНО- α на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-A), сравнения (2-A) и основной (3-A) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

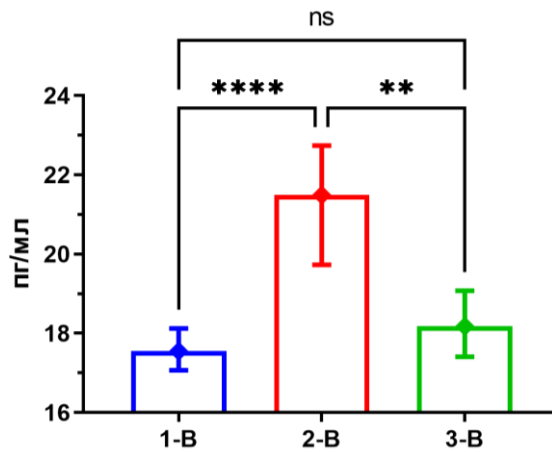


Рисунок 3.53 – Уровень ФНО- α на 60-е сутки в контрольной (1-B), сравнения (2-B) и основной (3-B) группах; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

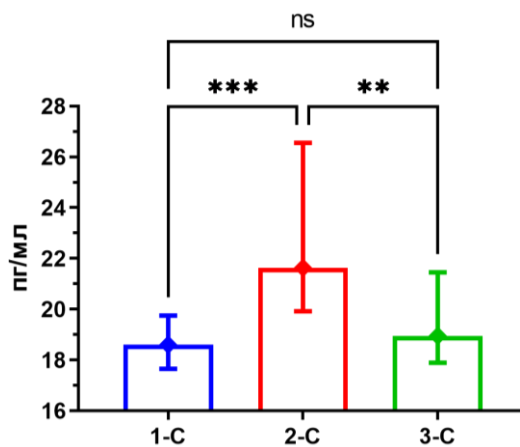


Рисунок 3.54 – Содержание ФНО- α на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-C), сравнения (2-C) и основной (3-C) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики содержания ФНО- α статистически значимых изменений показателя не было ($p > 0,05$) (таблица 3.19; рисунок 3.55).

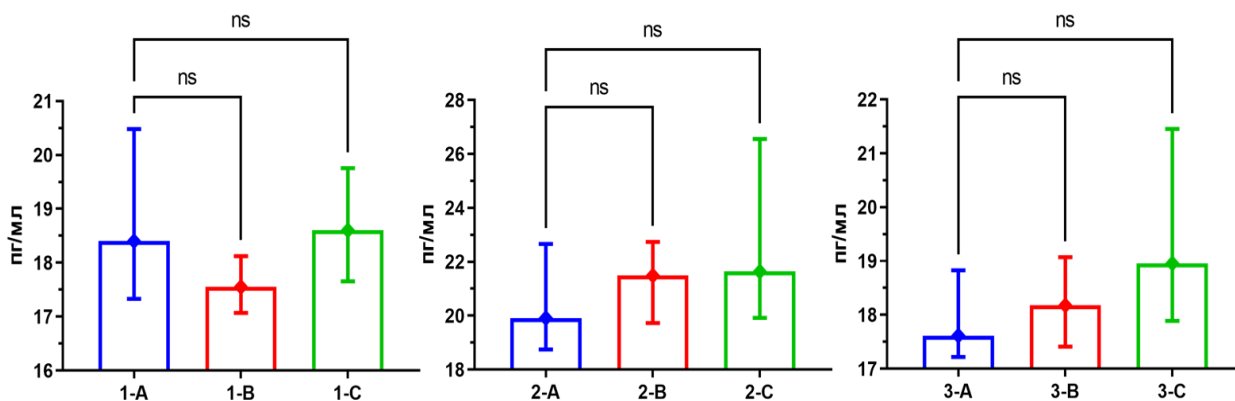


Рисунок 3.55 – ФНО- α в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; аббревиатурой ns – отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами

Полученные данные показывают статистически значимый рост уровня ФНО- α у находящихся на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром крыс группы № 2, по отношению к группе № 1. На фоне применения ТЭС-терапии в группе № 3, по отношению к группе № 1, статистически значимые различия ($p > 0,05$) концентрации ФНО- α отсутствовали. Это позволяет сделать предположение об уменьшении активности индуцированного обесогенной диетой хронического системного low-grade воспаления при применении ТЭС-терапии.

3.14. Уровень интерлейкина-15 в сыворотке крови крыс в динамике на 30-е, 60-е и 90-е сутки высококалорийной диеты

В ходе оценки влияния ТЭС-терапии на состояние цитокинового гомеостаза крыс находящихся на высококалорийной диете проведена как межгрупповая, так и внутригрупповая сравнительная характеристика концентрации интерлейкина-15 (ИЛ-15) в сыворотке крови животных, полученной из групп контроля, сравнения и основной, на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Содержание интерлейкина-15 в сыворотке крови крыс в динамике по контрольным точкам исследования, пг/мл

Подгруппа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	post-hoc тест Данна
А 30-е сутки	53,90 (51,41–58,33)	57,33 (51,55–74,90)	50,91 (44,96–61,76)	$p_{1-2} = 0,2927$ $p_{1-3} > 0,9999$
	KW = 5,059, $p = 0,0797$			$p_{2-3} = 0,0957$
В 60-е сутки	50,55 (46,05–59,50)	59,83 (49,70–68,77)	47,92 (41,70–52,26)	$p_{1-2} = 0,2148$ $p_{1-3} = 0,5957$
	KW = 9,620, $p = 0,0081$			$p_{2-3} = 0,0061$
С 90-е сутки	49,98 (42,13–52,53)	65,55 (54,00–70,62)	54,23 (44,61–62,39)	$p_{1-2} = 0,0003$ $p_{1-3} = 0,4348$
	KW = 15,47, $p = 0,0004$			$p_{2-3} = 0,0446$
Анализ внутри групп	KW = 4,753 $p = 0,0929$	KW = 1,743 $p = 0,4183$	KW = 4,301 $p = 0,1164$	KW-test
	$p_{a-b} = 0,3785$ $p_{a-c} = 0,0610$	$p_{a-b} = 0,4712$ $p_{a-c} > 0,9999$	$p_{a-b} = 0,1675$ $p_{a-c} > 0,9999$	post-hoc тест Данна

Примечание: При множественном сравнении независимых групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (KW-test); последующие парные межгрупповые сравнения проведены с помощью post-hoc теста Данна; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ – нулевая гипотеза об их отсутствии.

При сравнении содержания ИЛ-15 на 30-е сутки от начала исследования статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.20; рисунок 3.56).

На 60-е сутки исследования между группами № 1 и № 2, а также группами № 1 и № 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группе № 2 содержание ИЛ-15 было на 22,1 % выше ($p < 0,05$), чем в группе № 3 (таблица 3.20; рисунок 3.57).

На 90-е сутки исследования между группами № 1 и № 3 статистически значимых различий по содержанию ИЛ-15 также не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.20; рисунок 3.58). В группе № 2 концентрация ИЛ-15 была на 27,0 % и 19,9 % выше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и № 3 соответственно (таблица 3.20; рисунок 3.58).

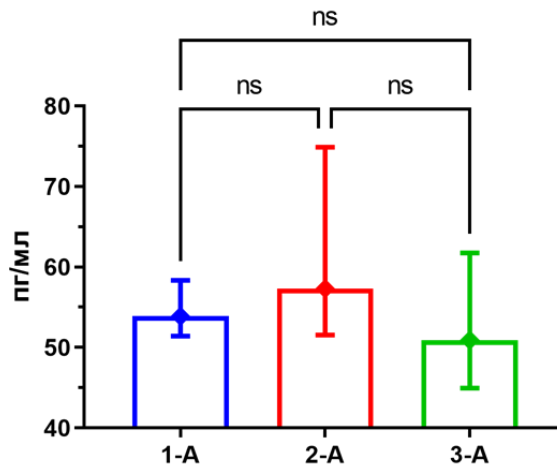


Рисунок 3.56 – Содержание ИЛ-15 на 30-е сутки исследования у крыс контрольной (1-А), сравнения (2-А) и основной (3-А) групп; аббревиатурой ns – отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами

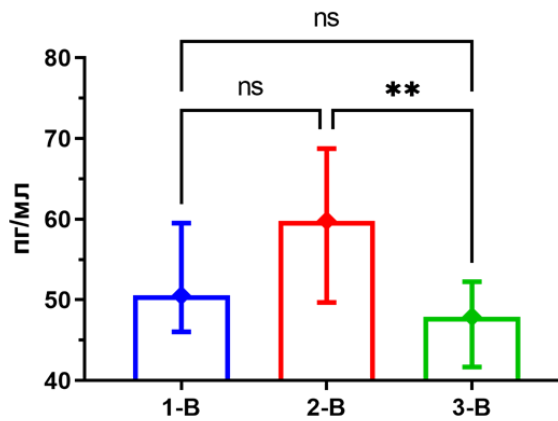


Рисунок 3.57 – Содержание ИЛ-15 на 60-е сутки исследования у крыс контрольной (1-В), сравнения (2-В) и основной (3-В) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

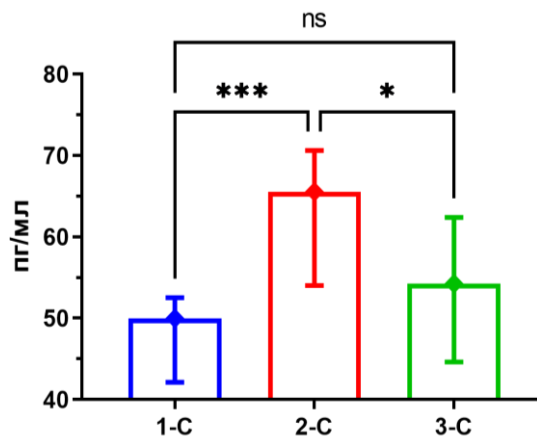


Рисунок 3.58 – Содержание ИЛ-15 на 90-е сутки исследования у крыс контрольной (1-С), сравнения (2-С) и основной (3-С) групп; знаком * – отмечены статистически значимые различия между группами, аббревиатурой ns – их отсутствие

При анализе внутригрупповой динамики ИЛ-15 статистически значимых изменений показателя не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.20; рисунок 3.59).

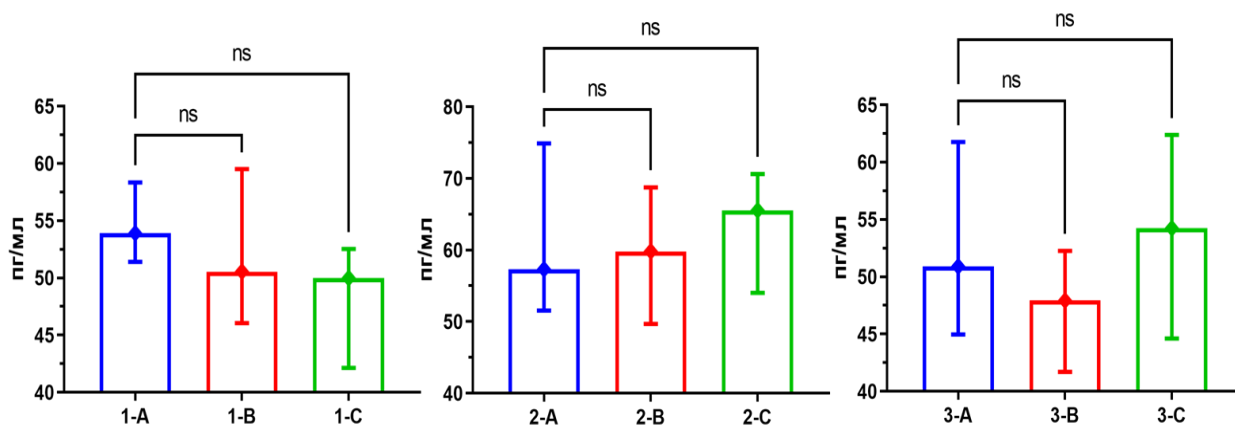


Рисунок 3.59 – Содержание ИЛ-15 в динамике на 30-е (А), 60-е (В) и 90-е (С) сутки исследования у крыс контрольной (1), сравнения (2) и основной (3) групп; аббревиатурой ns – отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами

Полученные данные показывают статистически значимый умеренный рост ИЛ-15 у крыс группы № 2 на 90-е сутки исследования ($p < 0,05$), по отношению к животным из групп № 1 и № 3.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При анализе результатов соматометрии и органометрии можно сделать заключение, что нахождение крыс на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром ассоциировано с ростом ИМТ, МВЖТ и процентного содержания ВЖТ, по сравнению с животными находящимися на стандартном рационе. Выявленные изменения особенно наглядно проявляются на 60-е и 90-е сутки исследования. Таким образом, повышение калорийности рациона на 32,6 % за счет включения по весу 15 % фруктозы и 17 % лярда, а также спаивания 20 % водного раствора фруктозы (Бирулина Ю.Г. и др., 2020), приводит к развитию ИЗМТ и ожирения.

При этом ИМТ превышает пороговое значение $0,68 \text{ г/см}^2$ (Novelli E.L.V. et al., 2007), что свидетельствует о развитии ИЗМТ и ожирения только на 60-е и 90 е сутки нахождения на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром. В совокупности можно сделать вывод о высоком обесогенном потенциале высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром (Бирулина Ю.Г. и др., 2020).

Несмотря на то, что ожирение является мультифакториальным заболеванием, полученные результаты вполне согласуются с данными литературы (Бирулина Ю.Г. и др., 2020), в связи с тем, что фундаментальной основой алиментарного ожирения является преобладание поступления калорий над их расходом в ходе жизнедеятельности организма (Lin X., Li H., 2021).

Помимо калорийности, как справедливо подчеркивают многие исследователи, в развитии ожирения важную роль играет также состав рациона. В частности, потребление пищевых продуктов ультра-глубокой переработки, с высоким содержанием насыщенных жиров животного происхождения, простых углеводов с высоким гликемическим индексом, и в особенности фруктозы, приводит к развитию ожирения (Lin X., Li H., 2021).

Крупные эпидемиологические исследования показали четкую взаимосвязь между характерным для «Западной диеты» ростом потребления кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы и частотой ожирения, а также связанной с ожирением патологии (Hannou S.A., Haslam D.E., McKeown N.M., Herman M.A., 2018).

Полученные результаты вполне закономерны, с учетом таких специфических метаболических эффектов потребления фруктозы, как усиление липогенеза *de novo*, увеличение отложения жира в гепатоцитах, дислипидемия, рост продукции мочевой кислоты, увеличение образования метилглиоксаля, модификация активности АМРК и развитие инсулинорезистентности, также фруктоза модифицирует эффекты кортизола в ВЖТ, потенцирует развитие лептинорезистентности, конечные продукты гликирования образующиеся на основе фруктозы посредством RAGE повышают активность системного вялотекущего воспаления (Mortera R.R., Vains Y., Gugliucci A., 2019).

Таким образом, становится очевидной патогенетическая взаимосвязь между ростом потребления фруктозы, развитием НАЖБП, инсулинорезистентности, ожирения и других компонентов метаболического синдрома. В пользу этого свидетельствует, что повышенное потребление содержащих фруктозу безалкогольных напитков является важным фактором риска возникновения НАЖБП (Siqueira J.H. et al., 2018).

В рамках используемой высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром, неблагоприятные метаболические эффекты фруктозы потенцируются общим ростом калорийности рациона и включением в его состав насыщенных жиров животного происхождения (лярд) (de Moura e Dias M. et al., 2021).

Повышение калорийности рациона питания в рамках обесогенной диеты обогащенной насыщенными жирами животного происхождения и фруктозой является ведущей причиной развития ожирения и сопутствующих метаболических изменений.

По мере развития ожирения происходит гипертрофия и гиперплазия адипоцитов БелЖТ, в том числе ВЖТ, что обусловлено прогрессирующим накоплением ТГ (Reyes-Farias M. et al., 2021; Sakers A., De Siqueira M.K., Seale P., Villanueva C.J., 2022).

Считается, что наибольшее неблагоприятное значение для здоровья человека имеет центральный (андроидный) тип ожирения, с преобладанием накопления ВЖТ (Бабенко А.Ю., Голикова Т.И., 2021).

В рамках проведенного экспериментального исследования отмечено, что высококалорийная диета обогащенная фруктозой и жиром приводит к значительному накоплению ВЖТ на 60-е и 90-е сутки, что проявляется как в росте МВЖТ, так и в увеличении процентного содержания ВЖТ.

Перекрестные взаимодействия между микробиомом кишечника, неспецифическим иммунитетом опосредуемые диетой обогащенной фруктозой и жиром также потенцируют развитие висцерального ожирения и развитие системного вялотекущего воспаления, в том числе посредством активации сигнального пути LPS-TLR4 (Li K.P. et al., 2022).

Избыточное накопление ВЖТ, и как следствие, увеличение ИМТ являются важнейшими проявлениями андроидного (центрального) ожирения и создают системную среду поддерживающую развитие системного вялотекущего воспаления, за счет продукции провоспалительных цитокинов и адипокинов (Gugliucci A., 2022).

Таким образом, поддержание ИМТ в диапазоне нормальных значений, особенно, за счет снижения содержания ВЖТ является важной терапевтической опцией любого метода направленного на лечение ожирения, в том числе и немедикаментозного.

Применение ТЭС-терапии в группе № 3 на 60-е и 90-е сутки исследования связано со статистически значимо меньшим процентным содержанием ВЖТ и ИМТ ($p < 0,05$), по сравнению с группой № 2. Полученные в проведенном исследовании данные свидетельствуют о большом терапевтическом потенциале ТЭС-терапии при лечении

алиментарного ожирения, так как применение метода в значительной степени позволило нивелировать обесогенный потенциал высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром.

Высокая калорийность пищевого рациона с большой долей фруктозы и насыщенных жиров животного происхождения является также важнейшим фактором риска развития не только алиментарного ожирения, но и СД 2 типа (Kopp W., 2019; Christ A., Lauterbach M., Latz E., 2019).

При анализе показателей углеводного обмена полученных в рамках настоящего исследования можно сделать заключение, что нахождение крыс на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром ассоциировано с ростом сывороточной концентрации глюкозы натощак в ходе всего периода наблюдения. Состояние хронической гипергликемии подтверждается устойчивым подъемом концентрации фруктозамина (Nansseu J.R.N. et al., 2015), в особенности заметным на 60-е и 90-е сутки исследования. При этом на протяжении всего периода исследования у животных в группе № 2 отмечается повышение сывороточной концентрации С-пептида, что косвенно отражает развитие гиперинсулинемии (Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., Sahebkar A., 2019).

Анализируя в совокупности выявленные признаки дестабилизации углеводного обмена можно сделать вывод о значительном продиабетогенном потенциале высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром, что в целом подтверждается данными литературы (Lozano I. et al., 2016; Rodríguez-Correa E. et al., 2020; Бирулина Ю.Г. и др., 2020).

Применение ТЭС-терапии в группе № 3 в целом ассоциировано со статистически значимо меньшими уровнями глюкозы натощак, фруктозамина и С-пептида ($p < 0,05$), по сравнению с группой № 2. Полученные в проведенном исследовании данные свидетельствуют о существенном терапевтическом потенциале ТЭС-терапии для коррекции нарушений углеводного обмена развивающихся на фоне алиментарного ожирения, так как применение метода в значительной степени позволило

нивелировать продиабетогенный потенциал высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром.

При этом в отношении ТЭС-терапии экспериментальные исследования проведенные на модели аллоксанового диабета у самцов крыс также показывают уменьшение выраженности гипергликемии (Lebedev V.P. et al., 2006), однако авторы указывают на стимуляцию инсулинопродуцирующей функции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы (Lebedev V.P. et al., 2007).

Анализ результатов нерандомизированного клинического исследования проведенного на 130 пациентах с СД 2 типа показывает, что включение ТЭС-терапии в комплексное лечение при данной патологии значительно улучшает параметры углеводного обмена за счет снижения выраженности гипергликемии и умеренной стимуляции продукции инсулина (Рогова Н.В., Лукасик О.В., 2007).

В настоящем исследовании обращает на себя внимание, что уровень С-пептида в течение всего периода наблюдения в группе № 3 при применении ТЭС-терапии не имел статистически значимых отличий ($p > 0,05$) от животных из группы № 1 находящихся на стандартном рационе. Полученные данные косвенно свидетельствуют в пользу того, что ТЭС-терапия на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром способствует нормализации параметров углеводного обмена преимущественно за счет снижения инсулинорезистентности, то есть инсулинонезависимым путем.

Схожее влияние на углеводный обмен описано в отношении анодной tDCS, в исследованиях на здоровых добровольцах мужского пола также выявлено снижение уровня глюкозы крови за счет ее захвата тканями инсулинонезависимым путем (Kistenmacher A. et al., 2017; Wardzinski E.K. et al., 2019). Полученные данные имеют большое значение, в связи с тем, что гиперинсулинемия вносит важный вклад в прогрессирование нарушений в рамках патогенетического континуума метаболического синдрома и СД 2 типа (Thomas D.D., Corkey B.E., Istfan N.W., Apovian C.M., 2019).

По данным крупных обсервационных исследований представляется несомненным вклад нерационального питания не только в развитии ожирения (Matos R.A., Adams M., Sabaté J., 2021), но и гиперлипидемии и атеросклероза (Grundy S.M. et al., 2019), которые ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистой смерти и уменьшением продолжительности жизни пациентов (Dehghan M. et al., 2017; Sotos-Prieto M. et al., 2017; Kopp W., 2019).

При рассмотрении показателей липидограммы полученных в рамках настоящего исследования можно сделать заключение, что нахождение крыс на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром ассоциировано с подъемом сывороточной концентрации ХС-ЛПНП, ОХС, ТГ, умеренным снижением уровня ХС-ЛПВП и ростом КА, по отношению к животным на стандартном рационе из группы № 1. Среди показателей липидограммы подвергшихся наибольшему изменению стоит отметить ХС-ЛПНП и КА. Таким образом, именно рост ХС-ЛПНП, с учетом крайне умеренного снижения концентрации ХС-ЛПВП, внес наибольший вклад в повышение КА при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром.

В связи с видовыми особенностями липидограммы у крыс, в частности высоким уровнем ЛПВП, даже легкое снижение показателя можно трактовать как выраженные проатерогенные изменения липидного обмена (Bergen W.G., Mersmann H.J., 2005). Одним из механизмов наблюдаемого снижения концентрации ХС-ЛПВП может быть нарушение метаболизма липидов в тонком кишечнике и печени по мере увеличения срока нахождения на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром (Botezelli J.D. et al., 2010).

Анализируя в совокупности выявленные признаки дестабилизации липидного обмена можно сделать вывод об умеренном проатерогенном потенциале высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром, что в целом подтверждается данными литературы (Лещенко Д.В. и др., 2015;

Rodríguez-Correa E. et al., 2020; St-Amand R. et al., 2020; Бирулина Ю.Г. и др., 2020).

Так при диете обогащенной фруктозой и жиром с 54 % жиров от общей калорийности рациона, выявлены схожие, с полученными в нашем исследовании результатами, изменения липидограммы. При этом наибольший рост отмечен в отношении ТГ, а снижение концентрации ХС-ЛПВП не достигло уровня статистической значимости (Бирулина Ю.Г. и др., 2020). Отличия структуры липидограммы предположительно связаны с тем, что в проведенном нами исследовании выполнена нормализация рациона за счет добавки 8 % казеина (Mazzoli A. et al., 2020), за счет этого доля белка была на уровне 19,5 % во всех исследуемых группах.

Схожие изменения липидограммы, однако, в сочетании с подъемом уровня ХС-ЛПВП, наблюдались как при диете обогащенной фруктозой (60 % от суточного рациона), так и жирами (44 % от суточного рациона) (Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Иванов В.Г., 2022).

В группе № 3 у животных на фоне применения ТЭС-терапии получены впечатляющие данные, показывающие отсутствие статистически значимых различий по показателям липидограммы, по сравнению с крысами из группы № 1 на 30-е и 60-е сутки исследования, только лишь на 90-е сутки уровень ХС-ЛПВП снизился на 12 % и КА возрос на 21,3 % ($p < 0,05$). При сравнении параметров липидограммы в группе № 3 против группы № 2 ясно прослеживается, что наибольшее влияние ТЭС-терапия оказывает на ХС-ЛПНП, КА и ОХС, а воздействие на концентрацию ТГ и ХС-ЛПВП, выражено в гораздо меньшей степени. При этом среди показателей липидограммы в группе № 3 на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром, в отношении ХС-ЛПВП отмечено наименьшее влияние ТЭС-терапии, только в подгруппе В (на 60-е сутки) отмечен умеренный подъем уровня ХС-ЛПВП, по отношению к группе № 2.

Важная роль в патогенезе ожирения и прогрессировании ассоциированной с ожирением патологии, при обогащенном фруктозой и

насыщенными жирами животного происхождения высококалорийном рационе, принадлежит системному вялотекущему воспалению (Christ A., Lauterbach M., Latz E., 2019). Центральное (андроидное) ожирение с преобладанием накопления ВЖТ, в рамках единого патогенетического континуума метаболического синдрома объединяет в себе хроническое системное «low-grade» воспаление, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, гипергликемию и дислипидемию (Aleksandrova K., Egea Rodrigues C., Floegel A., Ahrens W., 2020; Barat S.P. et al., 2022).

Посредством перечисленных патологических процессов центральное (андроидное) ожирение тесно ассоциировано с развитием СД 2 типа (Bjerregaard L.G. et al., 2018; Magkos F., Hjorth M.F., Astrup A., 2020), наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (Moore K.J., Shah R., 2020), в том числе, атеросклероза (Henning R.J., 2021), ГБ (Roth G.A. et al., 2020), ИБС и ХСН (Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A., 2019), НАЖБП (Wang Y.D. et al., 2022) и многих видов онкопатологии (Pati S. et al., 2023).

При анализе показателей цитокинового гомеостаза полученных в рамках настоящего исследования можно сделать заключение, что нахождение крыс на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром в течение всего периода наблюдения жестко ассоциировано с выраженным подъемом сывороточной концентрации ФНО- α , при в целом весьма умеренных изменениях ИЛ-19, ИЛ-15 и β -эндорфина.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы, в частности схожая динамика ФНО- α описана на модели высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром (Бирулина Ю.Г. и др., 2022).

ФНО- α является важнейшим провоспалительным цитокином, уровень которого, как считается, отражает активность хронического системного «low-grade» воспаления, а также может служить предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (Kouli G.M. et al., 2017). ФНО- α тесно связан с развитием инсулинорезистентности, в частности ингибирует инсулиновый сигналинг и подавляет продукцию адипонектина (Hotamisligil G.S. et al., 1995).

Применение ТЭС-терапии у животных группы № 3 на протяжении всего периода наблюдения ассоциировано с выраженным снижением сывороточной концентрации ФНО- α , по отношению к группе № 2. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что ТЭС-терапия снижает активность хронического системного «low-grade» воспаления. Выраженность данного эффекта подчеркивает тот факт, что в группе № 3 на фоне применения ТЭС-терапии сывороточная концентрация ФНО- α не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$), по отношению к находящейся на стандартном рационе группе № 1. В связи с этим, весьма наглядно, что на протяжении всего периода наблюдения в группе № 3 на фоне применения ТЭС-терапии сывороточная концентрация β -эндорфина оставалась значительно выше, по отношению к животным из групп № 1 и № 2. По данным литературы β -эндорфин способен тормозить продукцию ФНО- α (Murugan S., Dave Y., Rakhit A., Sarkar D.K., 2017; He X. et al., 2018). Опиоидные пептиды, в частности β -эндорфин, способны подавлять активацию канонического сигнального пути NF- κ B, тем самым уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов в клетках иммунной системы и ограничивая активность воспаления (Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Скворцова В.И., 2020).

Ряд исследований также подчеркивает тот факт, что гомеостатический эффект ТЭС-терапии связан с активацией центральных опиоидергических структур головного мозга и сопровождается ростом концентрации β -эндорфина в ликворе и крови (Лебедев В.П. и др., 1988; Лебедев В.П. и др., 2014; Занин С.А. и др., 2017). Курсовое применение ТЭС-терапии позволяет поддерживать концентрацию β -эндорфина на уровне достаточном для нормализации цитокинового гомеостаза (Каде А.Х. и др., 2014).

В данной области существуют отдельные экспериментальные исследования, показавшие положительные эффекты tDCS в отношении уменьшения активности неспецифического «low grade» – воспаления у крыс на фоне ожирения (de Oliveira C. et al., 2019). Однако подобных работ,

посвященных оценке показателей системного «low grade» – воспаления при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, с применением методов tPCS, tACS и ТЭС-терапии в доступной нам литературе не найдено.

ИЛ-19 – противовоспалительный цитокин, член семейства ИЛ-10, продуцируется преимущественно макрофагами. У нокаутных по гену ИЛ-19 мышей неалкогольный стеатогепатит индуцированный диетой обогащенной жиром протекает значительно тяжелее, в частности значительно повышается активность воспаления и фиброза печени, уровень ИЛ-6, ФНО- α и ТФР-1 β . В культуральной части исследования проведенной на клеточной линии HepG2 с добавлением в культуральную среду пальмитата, ИЛ-19 снижал экспрессию связанных с синтезом жирных кислот ферментов и уменьшал накопление ТГ (Azuma Y.T. et al., 2021). Также ИЛ-19 тормозит формирование атеросклеротических бляшек, путем модуляции активности макрофагов и обмена холестерина (Gabunia K. et al., 2016).

В исследовании на нокаутных по гену ИЛ-19 мышях снижается экспрессия PPAR γ и адипонектина, растет продукция ФНО- α и ИЛ-6, а также повышается инсулинорезистентность. При этом добавление ИЛ-19 увеличивает уровень PPAR γ и адипонектина (Vrakas C.N. et al., 2018).

В исследовании на нокаутных по гену ИЛ-19 мышях показано, что потеря ИЛ-19 приводит к метаболическому фенотипу, характеризующемуся нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью жировой ткани. При этом применение ИЛ-19 обращало вспять данные изменения, что было связано с ростом экспрессии и фосфорилирования Akt в адипоцитах (Kawai T., Petre-Sullivan R., Autieri M., Scalia R.G., 2021).

В исследовании на нокаутных по гену ИЛ-19 мышях также показано, что потеря ИЛ-19 приводит к метаболическому фенотипу, характеризующемуся снижением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, снижению уровня мРНК GLUT4, а также повышению гипертрофии адипоцитов и фиброза ЖТ как при стандартном рационе, так и при диете обогащенной жиром. При этом применение ИЛ-19 в течение 7 дней обращало вспять данные нарушения.

Фасентин, ингибитор GLUT4, снижал поглощение глюкозы в ответ на стимуляцию ИЛ-19 в первичной культуре эпидидимальных адипоцитов мышцы, что дополнительно подтверждает роль GLUT4 в первичном метаболическом действии ИЛ-19 (Vrakas C. et al., 2019).

Большой интерес представляет, что на протяжении всего периода наблюдения применение ТЭС-терапии у животных группы № 3 ассоциировано с выраженным подъемом сывороточной концентрации ИЛ-19, по отношению к группе № 2. Полагаясь на вышеприведенные данные литературы о благоприятном метаболическом действии ИЛ-19, можно сделать предположение, что достигнутое на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром положительное влияние ТЭС-терапии на углеводный и липидный обмен, а также снижение активности системного вялотекущего воспаления в определенной степени опосредовано ростом уровня ИЛ-19.

ИЛ-15 – провоспалительный цитокин, регулятор активации и пролиферации Т-лимфоцитов и НК-клеток. Согласно данным экспериментальных исследований проведенных на грызунах и результатам клинических исследований, ИЛ-15 участвует в регуляции энергетического обмена, обусловленный физической активностью рост его концентрации может быть сопряжен с уменьшением объема ВЖТ и снижением нарушения толерантности к глюкозе (Perez-Lopez A. et al., 2018), что может оказывать защитное воздействие в отношении СД 2 типа и ожирения (Ye J., 2015).

Согласно результатам проведенного исследования отмечено, что уровень ИЛ-15 среди изучаемых показателей подвергался изменениям в наименьшей степени. На фоне применения ТЭС-терапии у животных группы № 3 по концентрации ИЛ-15 не зафиксировано статистически значимых отличий ($p > 0,05$), по отношению к находящейся на стандартном рационе группе № 1.

По данным литературы ИЛ-15 также обладает выраженными проатерогенными свойствами (Guo L. et al., 2020), а его воздействие

стимулирует развитие и дестабилизацию атеросклеротической бляшки посредством активации связанных с ней Т-лимфоцитов (Houtkamp M.A. et al., 2001).

Согласно результатам настоящего исследования у животных группы № 2 на 60-е и 90-е сутки исследования, на фоне роста ИМТ и процентного содержания ВЖТ, выраженных нарушений углеводного и липидного обмена обусловленных высококалорийной диетой обогащенной фруктозой и жиром отмечалось повышение уровня ИЛ-15, по отношению к группам № 1 и № 3. Выявленное в группе № 2 повышение концентрации ИЛ-15 на фоне дестабилизации параметров липидограммы, таким образом можно трактовать в пользу проатерогенных изменений гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высококалорийная диета обогащенной фруктозой и жиром в эксперименте у самцов крыс запускает патогенетический континуум метаболического синдрома, что наиболее явно проявляется на 60-е и 90-е сутки исследования.

В целом для животных по мере увеличения продолжительности нахождения на высококалорийной диете является характерным умеренное увеличение ИМТ, МВЖТ, процентного содержания ВЖТ, дестабилизация параметров углеводного и липидного обмена, а также изменения уровня исследуемых цитокинов отражающее активацию системного вялотекущего воспаления.

При этом ИМТ превышает пороговое значение $0,68 \text{ г/см}^2$, свидетельствующее о развитии ожирения, только на 60-е и 90-е сутки исследования. Дестабилизация параметров углеводного обмена проявляется в виде роста сывороточной концентрации глюкозы натощак, наличие стойкой гипергликемии подтверждает повышение уровня фруктозамина, а о наличии гиперинсулинемии косвенно свидетельствует значительный рост концентрации С-пептида. Дестабилизация параметров липидного обмена преимущественно проявляется в виде роста сывороточной концентрации ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, КА, также отмечается легкое снижение уровня ХС-ЛПВП. При исследовании цитокинов отмечен значительный рост сывороточной концентрации ФНО- α в течение всего периода исследования.

Применение ТЭС-терапии в целом тормозит развитие индуцированного высококалорийной диетой метаболического синдрома, что проявляется в виде нормализации ИМТ, МВЖТ и процентного содержания ВЖТ.

Отмечается также заметная нормализация исследуемых параметров углеводного и липидного обмена, снижение активности вялотекущего воспаления на фоне роста концентрации β -эндорфина проявляется в виде выраженного снижения содержания ФНО- α и умеренного повышения уровня ИЛ-19, по отношению к группе № 2.

ВЫВОДЫ

1. Применение ТЭС-терапии сопровождается статистически значимым ($p < 0,05$) снижением индекса массы тела на 11 % и 9,3 % и процентного содержания висцеральной жировой ткани на 32,7 % и 65,3 % на 60-е и 90-е сутки соответственно, нахождения на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром, по отношению к животным из группы сравнения.

2. Применение ТЭС-терапии на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром на 60-е и 90-е сутки исследования сопровождается нормализацией углеводного обмена, что проявляется в виде статистически значимого ($p < 0,05$) снижения сывороточной концентрации глюкозы натощак на 25,2 % и 27,6 %, фруктозамина на 16,5 % и 29,3 %, С-пептида на 25,3 % и 26,2 %, по отношению к животным из группы сравнения.

3. Применение ТЭС-терапии на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром статистически значимо ($p < 0,05$) оказывает умеренный гипополипидемический эффект проявляющийся на 60-е и 90-е сутки исследования за счет снижения уровня ХС-ЛПНП на 37,7 % и 40,3 %, общего холестерина на 18,7 % и 29,2 %, коэффициента атерогенности на 56,3 % и 57 %, по отношению к животным из группы сравнения.

4. Применение ТЭС-терапии на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром сопровождается статистически значимым подъемом сывороточной концентрации β -эндорфина ($p < 0,05$) на 81,5 %, 62,1 % и 107 % на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования соответственно, по отношению к животным из группы сравнения.

5. Применение ТЭС-терапии на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром статистически значимо ($p < 0,05$) ассоциировано с подъемом уровня ИЛ-19 на 39,5 %, 12,9 % и 9,9 %, снижением содержания ФНО- α на 12,3 %, 16,7 % и 13,2 % в сыворотке крови на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования соответственно, по отношению к животным из группы сравнения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать только 60-е и 90-е сутки модели высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром в качестве контрольных точек для оценки соматометрических и лабораторных показателей эффективности методов коррекции ожирения и ассоциированных с ожирением проявлений метаболического синдрома в эксперименте у крыс.

2. Определение сывороточной концентрации интерлейкина-19 и фактора некроза опухоли- α рекомендуется использовать в качестве параметров отражающих активность системного вялотекущего воспаления при алиментарном ожирении, обусловленном высококалорийной диетой обогащенной фруктозой и жиром.

3. При высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром, для коррекции индекса массы тела, процентного содержания висцеральной жировой ткани, нарушений углеводного и липидного обмена в эксперименте у крыс рекомендуется применение ТЭС-терапии со следующими параметрами электростимуляции: биполярный импульсный режим, импульсы длительностью $3,75 \pm 0,25$ мс, сила тока 0,6 мА, частота тока 70 Гц, продолжительность сеанса 30 мин., частота 1 раз в сутки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФК** – Активные формы кислорода
- БежЖТ** – Бежевая жировая ткань
- БелЖТ** – Белая жировая ткань
- БурЖТ** – Бурая жировая ткань
- ВЖТ** – Висцеральная жировая ткань
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ГБ** – Гипертоническая болезнь
- ГМК** – Гладкие мышечные клетки
- ДНК** – Дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖТ** – Жировая ткань
- ИБС** – Ишемическая болезнь сердца
- ИЗМТ** – Избыточная масса тела
- ИЛ** – Интерлейкин
- ИМТ** – Индекс массы тела
- КА** – Коэффициент атерогенности
- ЛПОНП** – Липопротеины очень низкой плотности
- МВЖТ** – Масса висцеральной жировой ткани
- НАДФН** – Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
- НАЖБП** – Неалкогольная жировая болезнь печени
- ОХС** – Общий холестерин
- ПВЖТ** – Периваскулярная жировая ткань
- ПИ** – Процентные изменения
- ПКЖТ** – Подкожная жировая ткань
- ПР** – Процентная разница
- СД2** – Сахарный диабет 2 типа
- СЖК** – Свободные жирные кислоты
- ССЗ** – Сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – Триглицериды

ТФР-1 β – Трансформирующий фактор роста-1 β

ТЭС – Транскраниальная электростимуляция

ФНО- α – Фактор некроза опухоли- α

ХС-ЛПВП – Холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – Холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ЭКЖТ – Эпикардальная жировая ткань

АСС – Acetyl-CoA carboxylase

АКТ – Protein kinase B

АМПК 5' – Adenosine monophosphate-activated protein kinase

АТGL – Adipose Triglyceride Lipase

Bmal1 – Basic helix-loop-helix ARNT-like protein 1

DAG – Diacylglycerol

eNOS – Endothelial nitric oxide synthase

ERK – Extracellular signal-regulated kinases

FGF-21 – Fibroblast growth factor-21

GLP-1 – Glucagon-like peptide-1

GLUT-4 – Glucose transporter type 4

HFFD – High-fat fructose diet

HGF – Hepatocyte growth factor

IKK β – Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta

IR – Insulin receptor

IRK – Insulin Receptor Kinase

IRS-1 – Insulin receptor substrate 1

JAK2 – Janus kinase 2

JNK – c-Jun N-terminal kinases

K-АТФ – ATP-sensitive potassium channel

LKB1 – Liver kinase B1 (Serine/threonine kinase 11)

LPS-TLR4 – Lipopolysaccharide stimulates Toll-like receptor 4

MAPK – Mitogen-activated protein kinase

MCP-1 – Monocyte chemoattractant protein-1

mTOR – Mammalian target of rapamycin

mTORC1 – Mammalian target of rapamycin complex 1

NF- κ B – Nuclear factor kappa-B

p70 S6K – Ribosomal protein S6 kinase beta-1

PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor-1

PDE3B – Phosphodiesterase 3B

PEX2 – Peroxisomal Biogenesis Factor 2

PGC-1 α – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

PI3K – Phosphoinositide 3-kinase

PKC – Protein kinase C

PKC ϵ – Protein kinase C epsilon type

PP2A – Protein Phosphatase 2A

PPAR α – Peroxisome proliferator-activated receptor α

PPAR γ – Peroxisome proliferator-activated receptor γ

PRDM16 – PR domain containing 16

RAGE – Receptor for advanced glycation endproducts

RAS – Rat sarcoma virus proteins

STAT3 – Signal transducer and activator of transcription 3

tACS – Transcranial alternating current stimulation

tDCS – Transcranial direct current stimulation

tPCS – Transcranial pulsed current stimulation

tRNS – Transcranial random noise stimulation

TSC1/2 – Tuberous sclerosis proteins 1 and 2

UCP-1 – Uncoupling protein-1

VEGF A – Vascular endothelial growth factor A

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акашева, Д. У. Роль нарушений углеводного обмена в старении сердца / Д. У. Акашева, И. А. Покшубина, Е. В. Плохова, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 81–86. – DOI 10.15829/1728-8800-2017-3-81-86.
2. Бабенко, А. Ю. Ожирение как предиктор метаболических нарушений и цель для персонифицированных воздействий / А. Ю. Бабенко, Т. И. Голикова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1. – № 1. – С. 59–94.
3. Байкова, Е. Е. Динамика цитокинового статуса у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести / Е. Е. Байкова, А. Х. Каде, Г. Г. Музлаев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3(145). – С. 15–19.
4. Бехтерева, Н. П. Лечебная электростимуляция мозга и нервов человека / Н. П. Бехтерева. – Санкт-Петербург : Сова, 2008. – 378 с.
5. Бирулина, Ю. Г. Маркеры системного воспаления у крыс в модели диет-индуцированного метаболического синдрома / Ю. Г. Бирулина, О. В. Воронкова, В. В. Иванов [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2022. – № 4. – С. 43–49. – DOI 10.24075/vrgmu.2022.043.
6. Бирулина, Ю. Г. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты / Ю. Г. Бирулина, В. В. Иванов, Е. Е. Буйко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 14–20. – DOI 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
7. Вейцман, И. А. Ожирение: перспективные патогенетические направления лечения ожирения (обзор литературы) / И. А. Вейцман, А. Д. Кузьмина, А. В. Андриенко, М. А. Белов // Современная наука:

актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 1. – С. 168–171.

8. Гилева, О. Г. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у крыс в зависимости от вида высококалорийного питания / О. Г. Гилева, Е. Г. Бутолин, М. В. Терещенко, В.Г. Иванов // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – № 1. – С. 47–52. – DOI 10.14341/omet12712.

9. Денисов, А. В. Этические аспекты использования животных в современных экспериментальных исследованиях / А. В. Денисов, В. А. Чепракова, А. В. Анисин, С. И. Безруков // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 3(63). – С. 238–242.

10. Занин, С. А. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы / С. А. Занин, А. Х. Каде, Д. В. Кадомцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 58.

11. Каде, А. Х. Влияние ТЭС-терапии на уровень β -эндорфина у пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести / А. Х. Каде, Е. Е. Байкова, В. П. Лебедев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 369.

12. Каде, А. Х. Эффективность ТЭС-терапии для купирования тревогоподобного поведения и моторных нарушений у крыс с экспериментальной моделью паркинсонизма / А. Х. Каде, С. В. Кравченко, А. И. Трофименко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 9. – С. 91–96. – DOI 10.17116/jnevro201911909191.

13. Каркищенко, В. Н. Опиоидэргическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма» / В. Н. Каркищенко, И. А. Помыткин, В. И. Скворцова // Биомедицина. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 14–23. – DOI 10.33647/2074-5982-16-4-14-23.

14. Ким, О. Т. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов / О. Т. Ким, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и

профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 72–79. – DOI 10.15829/1728-8800-2022-3109.

15. Кудря, О. Н. Физиологические механизмы повышения физической работоспособности спортсменов при использовании транскраниальной электростимуляции / О. Н. Кудря, Е. А. Руль // Человек. Спорт. Медицина. – 2022. – Т. 22. – № S2. – С. 54–60. – DOI 10.14529/hsm22s207.

16. Лебедев, В. П. Об опиатном механизме транскраниальной электроанальгезии у крыс и мышей / В. П. Лебедев, А. Б. Савченко, Н. В. Петряевская // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1988. – Т. 74. – № 9. – С. 1249–1256.

17. Лебедев, В. П. Транскраниальная электроанальгезия у крыс: оптимальный режим электрических воздействий / В. П. Лебедев, А. Б. Савченко, А. Б. Фан, С. Ю. Жилев // Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова. – 1988. – Т. 74. – № 8. – С. 1094–1101.

18. Лебедев, В. П. Применение ТЭС-терапии в оздоровительных учреждениях / В. П. Лебедев, А. В. Малыгин, С. В. Трусков // Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков : сборник трудов, посвященный 95-летию детского санатория «Березка». – Санкт-Петербург : ООО «ИнформМед», 2014. – С. 220–223.

19. Лещенко, Д. В. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы) / Д. В. Лещенко, Н. В. Костюк, М. Б. Беякова [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 34–39.

20. Липатова, А. С. Коррекция стресс-индуцированных нейроиммуноэндокринных нарушений у самцов крыс с низкой устойчивостью к стрессу применением транскраниальной электростимуляции / А. С. Липатова, А. Х. Каде, А. И. Трофименко, П. П. Поляков // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2018. – № 3. – С. 58–68. – DOI 10.21626/vestnik/2018-3/09.

21. Мазурина, Н. В. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе / Н. В. Мазурина, И. В. Лескова, Е. А. Трошина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – № 4. – С. 18–24. – DOI 10.14341/omet9975.

22. Ожирение и избыточный вес / ВОЗ // Информационный бюллетень. – 2021. – URL : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

23. Рогова, Н. В. Влияние транскраниальной электростимуляции эндорфинергических структур мозга на уровень инсулина у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. В. Рогова, О. В. Лукасик // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – Т. 22. – № 2. – С. 81–85.

24. Токарев, А. Р. Сочетанное применение транскраниальной электростимуляции в восстановительной и спортивной медицине / А. Р. Токарев, М. В. Паньшина, К. А. Хадарцева, С. В. Хабаров // Клиническая медицина и фармакология. – 2019. – Т. 5. – № 2. – С. 48–52. – DOI 10.12737/article_5d6620b28bd391.73091301.

25. Токарева, С. В. Перспективы применения транскраниальной электростимуляции в лечении сахарного диабета 2 ст. с ожирением (краткое сообщение) / С. В. Токарева, С. А. Прилепа, Р. В. Купеев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – Т. 15. – № 2. – С. 6–9. – DOI 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1.

26. Файн, А. М. Сравнительная оценка двух схем внутримышечного наркоза у лабораторных крыс в эксперименте / А. М. Файн, М. Н. Петухова, И. Ю. Мигулева, А. М. Савотченко // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2019. – Т. 22. – № 2(69). – С. 53–61. – DOI 10.17223/1814147/69/07.

27. Хадарцев, А. А. К патогенезу ожирения и обоснованию его немедикаментозной коррекции (обзор литературы) / А. А. Хадарцев, С. В. Токарева, Д. А. Константинова // Вестник новых медицинских

технологий. Электронное издание. – 2020. – № 5. – С. 100-107. – DOI 10.24411/2075-4094-2020-16749.

28. Царева, У. В. Оптимизация санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением / У. В. Царева, М. В. Антонюк, В. М. Берган, С. А. Ламихина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93. – № 2–2. – С. 175–176.

29. Ahmed, B. Adipose tissue and insulin resistance in obese / B. Ahmed, R. Sultana, M. W. Greene // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 137. – P. 111315. – DOI 10.1016/j.biopha.2021.111315.

30. Akoumianakis, I. Perivascular adipose tissue as a regulator of vascular disease pathogenesis: identifying novel therapeutic targets / I. Akoumianakis, A. Tarun, C. Antoniadis // British journal of pharmacology. – 2017. – Vol. 174(20). – P. 3411–3424. – DOI 10.1111/bph.13666.

31. Alcantara, I. C. Acts of appetite: neural circuits governing the appetitive, consummatory, and terminating phases of feeding / I. C. Alcantara, A. P. M. Tapia, Y. Aponte, M. J. Krashes // Nature Metabolism. – 2022. – Vol. 4(7). – P. 836–847. – DOI 10.1038/s42255-022-00611-y.

32. Aleksandrova, K. Omics biomarkers in obesity: novel etiological insights and targets for precision prevention / K. Aleksandrova, C. Egea Rodrigues, A. Floegel, W. Ahrens // Current obesity reports. – 2020. – Vol. 9. – P. 219–230. – DOI 10.1007/s13679-020-00393-y.

33. Allain, C. C. Enzymatic determination of total serum cholesterol / C. C. Allain, L. S. Poon, C. S. Chan [et al.] // Clinical chemistry. – 1974. – Vol. 20. – № 4. – P. 470–475. – DOI 10.1093/clinchem/20.4.470.

34. Alzamil, H. Elevated serum TNF- α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance / H. Alzamil // Journal of obesity. – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 5076858. – DOI 10.1155/2020/5076858.

35. Amen, O. M. Endoplasmic reticulum stress activates unfolded protein response signaling and mediates inflammation, obesity, and cardiac dysfunction: therapeutic and molecular approach / O. M. Amen, S. D. Sarker, R. Ghildyal, A. Arya // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 977. – DOI 10.3389/fphar.2019.00977.

36. Ansaldo, A. M. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases / A. M. Ansaldo, F. Montecucco, A. Sahebkar [et al.] // *International journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 278. – P. 254–260. – DOI 10.1016/j.ijcard.2018.09.089.

37. Antoniak, K. Adipose tissue and biological factors. Possible link between lymphatic system dysfunction and obesity / K. Antoniak, R. Hansdorfer-Korzon, M. Mrugacz, K. Zorena // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11. – № 9. – P. 617. – DOI 10.3390/metabo11090617.

38. Arab, J. P. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / J. P. Arab, M. Arrese, M. Trauner // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2018. – Vol. 13. – P. 321–350. – DOI 10.1146/annurev-pathol-020117-043617.

39. Arnett, D. K. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 11. – P. e596–e646. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000678.

40. Askarpour, M. Effect of bariatric surgery on the circulating level of adiponectin, chemerin, plasminogen activator inhibitor-1, leptin, resistin, and visfatin: a systematic review and meta-analysis / M. Askarpour, S. Alizadeh, A. Hadi [et al.] // *Hormone and metabolic research*. – 2020. – Vol. 52(04). – P. 207–215. – DOI 10.1055/a-1129-6785.

41. Askin, L. Resistin and Cardiovascular Disease: A Review of the Current Literature Regarding Clinical and Pathological Relationships / L. Askin, S. Abus, O. Tanriverdi // *Current Cardiology Reviews*. – 2022. – Vol. 18. – № 1. –

P. e290721195114. – PMCID PMC9241124. – PMID 34325643. – DOI 10.2174/1573403X17666210729101120.

42. Avagimyan, A. Diabetic Cardiomyopathy: 2023 Update by the International Multidisciplinary Board of Experts / A. Avagimyan, F. Fogacci, N. Pogossova [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2024. – Vol. 49. – № 1. – P. 102052. – DOI 10.1016/j.cpcardiol.2023.102052.

43. Ayala-Lopez, N. Perivascular adipose tissue's impact on norepinephrine-induced contraction of mesenteric resistance arteries / N. Ayala-Lopez, J. M. Thompson, S. W. Watts // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 37. – DOI 10.3389/fphys.2017.00037.

44. Azzu, V. Adipose tissue-liver cross talk in the control of whole-body metabolism: implications in nonalcoholic fatty liver disease / V. Azzu, M. Vacca, S. Virtue [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158. – № 7. – P. 1899–1912. – DOI 10.1053/j.gastro.2019.12.054.

45. Azuma, Y. T. Il-19 contributes to the development of nonalcoholic steatohepatitis by altering lipid metabolism / Y. T. Azuma, T. Fujita, T. Izawa [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10(12). – P. 3513. – DOI 10.3390/cells10123513.

46. Baker, J. R. Use of protein-based standards in automated colorimetric determinations of fructosamine in serum / J. R. Baker, P. A. Metcalf, R. Johnson [et al.] // *Clinical chemistry*. – 1985. – Vol. 31. – № 9. – P. 1550–1554. – DOI 10.1093/clinchem/31.9.1550.

47. Baldissera, M. D. β -caryophyllene reduces atherogenic index and coronary risk index in hypercholesterolemic rats: The involvement of cardiac oxidative damage / M. D. Baldissera, C. F. Souza, T. H. Grando [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2017. – Vol. 270. – P. 9–14. – DOI 10.1016/j.cbi.2017.04.008.

48. Bapat, S. P. Obesity alters pathology and treatment response in inflammatory disease / S. P. Bapat, C. Whitty, C. T. Mowery [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 604(7905). – P. 337–342. – DOI 10.1038/s41586-022-04536-0.

49. Becher, T. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health / T. Becher, S. Palanisamy, D. J. Kramer [et al.] // *Nature medicine*. – 2021. – Vol. 27. – № 1. – P. 58–65. – DOI 10.1038/s41591-020-1126-7.

50. Benbaibeche, H. Leptin level as a biomarker of uncontrolled eating in obesity and overweight / H. Benbaibeche, A. Bounihi, E. A. Koceir // *Irish Journal of Medical Science*. – 2021. – Vol. 190. – P. 155–161. – DOI 10.1007/s11845-020-02316-1.

51. Bergen, W. G. Comparative aspects of lipid metabolism: impact on contemporary research and use of animal models / W. G. Bergen, H. J. Mersmann // *The Journal of nutrition*. – 2005. – Vol. 135(11). – P. 2499–2502. – DOI 10.1093/jn/135.11.2499.

52. Bikson, M. Transcranial electrical stimulation nomenclature / M. Bikson, Z. Esmailpour, D. Adair [et al.] // *Brain stimulation*. – 2019. – Vol. 12, № 6. – P. 1349–1366. – DOI 10.1016/j.brs.2019.07.010.

53. Bjerregaard, L. G. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes / L. G. Bjerregaard, B. W. Jensen, L. Ängquist [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378(14). – P. 1302–1312. – DOI 10.1056/NEJMoa1713231.

54. Blachnio-Zabielska, A. U. The crucial role of C18-Cer in fat-induced skeletal muscle insulin resistance / A. U. Blachnio-Zabielska, M. Chacinska, M. H. Vendelbo, P. Zabielski // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2016. – Vol. 40. – № 5. – P. 1207–1220. – DOI 10.1159/000453174.

55. Blanca, A. J. Leptin induces oxidative stress through activation of NADPH oxidase in renal tubular cells: antioxidant effect of L-Carnitine / A. J. Blanca, M. V. Ruiz-Armenta, S. Zambrano [et al.] // *Journal of cellular biochemistry*. – 2016. – Vol. 117. – № 10. – P. 2281–2288. – DOI 10.1002/jcb.25526.

56. Botezelli, J. D. Chronic consumption of fructose rich soft drinks alters tissue lipids of rats / J. D. Botezelli, R. A. Dalia, I. M. Reis [et al.] // *Diabetology*

& metabolic syndrome. – 2010. – Vol. 2(1). – P. 1–8. – DOI 10.1046/j.1463-1326.2002.00178.x.

57. Blüher, M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? / M. Blüher // *Clinical science*. – 2016. – Vol. 130. – № 18. – P. 1603–1614. – DOI 10.1042/CS20160005.

58. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis / M. Blüher // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2019. – Vol. 15. – № 5. – P. 288–298. – DOI 10.1038/s41574-019-0176-8.

59. Bucolo, G. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes / G. Bucolo, H. David // *Clinical chemistry*. – 1973. – Vol. 19. – № 5. – P. 476–482. – DOI 10.1093/clinchem/19.5.476.

60. Carbone, S. The impact of obesity in heart failure / S. Carbone, C. J. Lavie, A. Elagizi [et al.] // *Heart failure clinics*. – 2020. – Vol. 16. – № 1. – P. 71–80. – DOI 10.1016/j.hfc.2019.08.008.

61. Castela, I. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity / I. Castela, J. Morais, I. Barreiros-Mota [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2023. – Vol. 324. – № 2. – P. E115–E119. – DOI 10.1152/ajpendo.00273.2022.

62. Chang, L. Bmal1 in perivascular adipose tissue regulates resting-phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen / L. Chang, W. Xiong, X. Zhao [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – № 1. – P. 67–79. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029972.

63. Chase, H. W. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation / H. W. Chase, M. A. Boudewyn, C. S. Carter, M. L. Phillips // *Molecular psychiatry*. – 2020. – Vol. 25. – № 2. – P. 397–407. – DOI 10.1038/s41380-019-0499-9.

64. Chechi, K. Functional characterization of the UCP1-associated oxidative phenotype of human epicardial adipose tissue / K. Chechi, P. Voisine, P. Mathieu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 15566. – DOI 10.1038/s41598-017-15501-7.

65. Chen, H. J. The role of brown adipose tissue dysfunction in the development of cardiovascular disease / H. J. Chen, T. Meng, P. J. Gao, C. C. Ruan // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 652246. – DOI 10.3389/fendo.2021.652246.

66. Christ, A. Western diet and the immune system: an inflammatory connection / A. Christ, M. Lauterbach, E. Latz // *Immunity*. – 2019. – Vol. 51. – № 5. – P. 794–811. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.09.020.

67. Cochrane, V. Leptin-induced trafficking of KATP channels: a mechanism to regulate pancreatic β -cell excitability and insulin secretion / V. Cochrane, S. L. Shyng // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 11. – P. 2660. – DOI 10.3390/ijms20112660.

68. Cozzo, A. J. Contribution of adipose tissue to development of cancer / A. J. Cozzo, A. M. Fuller, L. Makowski // *Comprehensive Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 237. – PMCID PMC5806627. – NIHMSID NIHMS938664. – PMID 29357128. – DOI 10.1002/cphy.c170008.

69. de Assis, E. B. Beta-Endorphin as a biomarker in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation: A systematic scoping review / E. B. de Assis, C. D. de Carvalho, C. Martins, S. Andrade // *Journal of Pain Research*. – 2021. – Vol. 14. – P. 2191–2200. – PMCID: PMC8302812. – PMID: 34321918. – DOI 10.2147/JPR.S301447.

70. de Mello, A. H. Mitochondrial dysfunction in obesity / A. H. de Mello, A. B. Costa, J. D. G. Engel, G. T. Rezin // *Life sciences*. – 2018. – Vol. 192. – P. 26–32. – DOI 10.1016/j.lfs.2017.11.019.

71. de Moura e Dias, M. Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers / M. de Moura e Dias, S. A. Dos Reis, L. L. da Conceição [et al.] // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 13. – P. 1–14. – DOI 10.1186/s13098-021-00647-2.

72. de Oliveira, C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in

obese rats / C. de Oliveira, J. S. de Freitas, I. C. Macedo [et al.] // *Neuropeptides*. – 2019. – Vol. 73. – P. 1–0. – DOI 10.1016/j.npep.2018.09.006.

73. Dehghan, M. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study / M. Dehghan, A. Mente, X. Zhang [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2050–2062. – DOI 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.

74. Dhawan, D. Abdominal obesity, adipokines and non-communicable diseases / D. Dhawan, S. Sharma // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2020. – Vol. 203. – P. 105737. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2020.105737.

75. Ding, L. Peroxisomal β -oxidation acts as a sensor for intracellular fatty acids and regulates lipolysis / L. Ding, W. Sun, M. Balaz [et al.] // *Nature metabolism*. – 2021. – Vol. 3. – № 12. – P. 1648–1661. – DOI 10.1038/s42255-021-00489-2.

76. Dissanayaka, T. The effect of transcranial pulsed current stimulation at 4 and 75 Hz on electroencephalography theta and high gamma band power: A pilot study / T. Dissanayaka, M. Zoghi, A. T. Hill [et al.] // *Brain Connectivity*. – 2020. – Vol. 10. – № 9. – P. 520–531. – DOI 10.1089/brain.2020.0756.

77. D'Souza, K. Lipid metabolism and signaling in cardiac lipotoxicity / K. D'Souza, C. Nzirorera, P. C. Kienesberger // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2016. – Vol. 1861. – № 10. – P. 1513–1524. – DOI 10.1016/j.bbalip.2016.02.016.

78. Du Sert, N. P. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. / N. P. Du Sert, A. Ahluwalia, S. Alam [et al.] // *PLoS biology*. – 2020a. – Vol. 18. – № 7. – P. 30–54. – DOI 10.1371/journal.pbio.3000411.

79. Du Sert, N. P. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research / N. P. Du Sert, V. Hurst, A. Ahluwalia [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2020b. – Vol. 40. – № 9. – P. 1769–1777. – DOI 10.1177/0271678X2094382.

80. Duwaerts, C. C. Macronutrients and the adipose-liver axis in obesity and fatty liver / C. C. Duwaerts, J. J. Maher // Cellular and molecular gastroenterology and hepatology. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 749–761. – DOI 10.1016/j.jcmgh.2019.02.001.

81. Elyamany, O. Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry / O. Elyamany, G. Leicht, C. S. Herrmann, C. Mulert // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2021. – Vol. 271. – № 1. – P. 135–156. – DOI 10.1007/s00406-020-01209-9.

82. Enin, L. D. Altered excitability of rat cutaneous mechanoreceptors during transcranial electrical stimulation / L. D. Enin, G. N. Akoev, V. P. Lebedev, I. L. Potekhina // Neurophysiology. – 1990. – Vol. 22. – № 4. – P. 367–371. – DOI 10.1007/BF01052477.

83. Febriza, A. Adiponectin and its role in inflammatory process of obesity / A. Febriza, R. Ridwan, S. As' ad [et al.] // Molecular and Cellular Biomedical Sciences. – 2019. – Vol. 3. – № 2. – P. 60–66. – DOI 10.21705/mcbs.v3i2.66.

84. Ferreira, G. Transcranial direct current stimulation improves quality of life and physical fitness in diabetic polyneuropathy: a pilot double blind randomized controlled trial / G. Ferreira, E. Silva-Filho, A. de Oliveira [et al.] // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2020. – Vol. 19. – P. 327–335. – DOI 10.1007/s40200-020-00513-4.

85. Fossati, P. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide / P. Fossati, L. Prencipe // Clinical chemistry. – 1982. – Vol. 28. – № 10. – P. 2077–2080. – DOI 10.1093/clinchem/28.10.2077.

86. Francisco, V. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin / V. Francisco, J. Pino, V. Campos-Cabaleiro [et al.] // Frontiers in physiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 640. – DOI 10.3389/fphys.2018.00640.

87. Franssens, B. T. Relation between brown adipose tissue and measures of obesity and metabolic dysfunction in patients with cardiovascular disease /

B. T. Franssens, H. Hoogduin, T. Leiner [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 46. – № 2. – P. 497–504. – DOI 10.1002/jmri.25594.

88. Fregni, F. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders / F. Fregni, M. M. El-Hagrassy, K. Pacheco-Barrios [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 24. – № 4. – P. 256–313. – DOI 10.1093/ijnp/pyaa051.

89. Frigolet, M. E. The colors of adipose tissue / M. E. Frigolet, R. Gutiérrez-Aguilar // *Gaceta Médica de México*. – 2020. – Vol. 156. – № 2. – P. 142–149. – DOI 10.24875/gmm.m20000356.

90. Gabunia, K. IL-19 halts progression of atherosclerotic plaque, polarizes, and increases cholesterol uptake and efflux in macrophages / K. Gabunia, S. Ellison, S. Kelemen [et al.] // *The American journal of pathology*. – 2016. – Vol. 186(5). – P. 1361–1374. – DOI 10.1016/j.ajpath.2015.12.023.

91. Gao, T. Pdx1 maintains β cell identity and function by repressing an α cell program / T. Gao, B. McKenna, C. Li [et al.] // *Cell metabolism*. – 2014. – Vol. 19. – № 2. – P. 259–271. – DOI 10.1016/j.cmet.2013.12.002.

92. Gaspar, R. C. An update on brown adipose tissue biology: a discussion of recent findings / R. C. Gaspar, J. R. Pauli, G. I. Shulman, V. R. Muñoz // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 320. – № 3. – P. E488–E495. – DOI 10.1152/ajpendo.00310.2020.

93. Giordano, J. Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation / J. Giordano, M. Bikson, E. S. Kappenman [et al.] // *Dose-Response*. – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 1559325816685467. – DOI 10.1177/1559325816685467.

94. Grundy, S. M. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / S. M. Grundy,

N. J. Stone, A. L. Bailey [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. e1082–1143. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.11.002.

95. Guerreiro, V. A. Obesity, adipose tissue, and inflammation answered in questions / V. A. Guerreiro, D. Carvalho, P. Freitas // *Journal of Obesity*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 11. – Article ID 2252516. – DOI 10.1155/2022/2252516.

96. Gugliucci, A. Biomarkers of dysfunctional visceral fat / A. Gugliucci // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2022. – Vol. 109. – P. 1–30. – DOI 10.1016/bs.acc.2022.03.001.

97. Guo, L. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases / L. Guo, M. F. Liu, J. N. Huang [et al.] // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2020. – Vol. 24(13). – P. 7094–7101. – DOI 10.1111/jcmm.15296.

98. Guzik, T. J. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue / T. J. Guzik, D. S. Skiba, R. M. Touyz, D. G. Harrison // *Cardiovascular research*. – 2017. – Vol. 113. – № 9. – P. 1009–1023. – DOI 10.1093/cvr/cvx108.

99. Han, C. Y. Roles of reactive oxygen species on insulin resistance in adipose tissue / C. Y. Han // *Diabetes & metabolism journal*. – 2016. – Vol. 40. – № 4. – P. 272–279. – DOI 10.4093/dmj.2016.40.4.272.

100. Han, W. Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders / W. Han, S. Yang, H. Xiao [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 24. – P. 15627. – DOI 10.3390/ijms232415627.

101. Hannou, S. A. Fructose metabolism and metabolic disease / S. A. Hannou, D. E. Haslam, N. M. McKeown, M. A. Herman // *The Journal of clinical investigation*. – 2018. – Vol. 128(2). – P. 545–555. – DOI 10.1172/JCI96702.

102. He, X. β -Endorphin attenuates collagen-induced arthritis partially by inhibiting peripheral pro-inflammatory mediators / X. He, L. Huang, S. Qiu [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – Vol. 15(4). – P. 4014–4018. – DOI 10.3892/etm.2018.5914.

103. Henning, R. J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity / R. J. Henning // *American journal of cardiovascular disease*. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 504. – PMID 34548951.

104. Hotamisligil, G. S. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance / G. S. Hotamisligil, P. Arner, J. F. Caro [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1995. – Vol. 95(5). – P. 2409–2415. – DOI 10.1172/JCI117936.

105. Houtkamp, M. A. Interleukin-15 expression in atherosclerotic plaques: an alternative pathway for T-cell activation in atherosclerosis? / M. A. Houtkamp, A. C. van der Wal, O. J. de Boer [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2001. – Vol. 21(7). – P. 1208–1213. – DOI 10.1161/hq0701.092162.

106. Hu, Q. Increased Drp1 acetylation by lipid overload induces cardiomyocyte death and heart dysfunction / Q. Hu, H. Zhang, N. Gutiérrez Cortés [et al.] // *Circulation research*. – 2020. – Vol. 126. – № 4. – P. 456–470. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.119.315252.

107. Imerbtham, T. Leptin levels are associated with subclinical cardiac dysfunction in obese adolescents / T. Imerbtham, P. Thitiwuthikiat, J. Jongjitwimol [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2020. – Vol. 13. – P. 925–933. – DOI 10.2147/DMSO.S245048.

108. Ishtiaq, S. M. Adiponectin and PPAR: a setup for intricate crosstalk between obesity and non-alcoholic fatty liver disease / S. M. Ishtiaq, H. Rashid, Z. Hussain [et al.] // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2019. – Vol. 20. – P. 253–261. – DOI 10.1007/s11154-019-09510-2.

109. Izquierdo, A. G. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? / A. G. Izquierdo, A. B. Crujeiras, F. F. Casanueva, M. C. Carreira // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 11. – P. 2704. – DOI 10.3390/nu11112704.

110. Jain, A. Beta endorphins: the natural opioids / A. Jain, A. Mishra, J. Shakkarpude, P. Lakhani // *International Journal of Chemical Studies*. – 2019. – Vol. 7. – № 3. – P. 323–332.

111. Jensen, M. D. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M. D. Jensen, D. H. Ryan, C. M. Apovian [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. S102–138. – DOI 10.1161/01.cir.0000437739.71477.

112. Jin, X. Pathophysiology of obesity and its associated diseases / X. Jin, T. Qiu, L. Li [et al.] // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2023. – Vol. 13. – № 6. – P. 2403–2424. – DOI 10.1016/j.apsb.2023.01.012.

113. Kang, Y. E. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction / Y. E. Kang, J. M. Kim, K. H. Joung [et al.] // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11. – № 4. – P. e0154003. – DOI 10.1371/journal.pone.0154003.

114. Kanthe, P. S. Atherogenic index as a predictor of cardiovascular risk among women with different grades of obesity / P. S. Kanthe, B. S. Patil, S. Bagali [et al.] // *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. – 2012. – Vol. 4. – № 10. – P. 1767–1774.

115. Kawai, T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M. V. Autieri, R. Scalia // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2021. – Vol. 320. – № 3. – P. C375–C391. – DOI 10.1152/ajpcell.00379.2020.

116. Kawai, T. IL-19 Preserves the Metabolic Activity of Adipocytes in Obesity / T. Kawai, R. Petre-Sullivan, M. Autieri, R. G. Scalia // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144 (Suppl_1). – P. A14057–A14057.

117. Khan, A. A. Comparative secretome analyses of primary murine white and brown adipocytes reveal novel adipokines / A. A. Khan, J. Hansson, P. Weber

[et al.] // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2018. – Vol. 17. – № 12. – P. 2358–2370. – DOI 10.1074/mcp.RA118.000704.

118. Khodabandehloo, H. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction / H. Khodabandehloo, S. Gorgani-Firuzjaee, G. Panahi, R. Meshkani // *Translational Research*. – 2016. – Vol. 167. – № 1. – P. 228–256. – DOI 10.1016/j.trsl.2015.08.011.

119. Khodamoradi, K. The role of leptin and obesity on male infertility / K. Khodamoradi, M. Parmar, Z. Khosravizadeh [et al.] // *Current opinion in urology*. – 2020. – Vol. 30. – № 3. – P. 334–339. – DOI 10.1097/MOU.0000000000000762.

120. Khoramipour, K. Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition / K. Khoramipour, K. Chamari, A. A., Hekmatikar [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 1180. – DOI 10.3390/nu13041180.

121. Kim, Y. Mechanisms of adiponectin action: implication of adiponectin receptor agonism in diabetic kidney disease / Y. Kim, C. W. Park // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 7. – P. 1782. – DOI 10.3390/ijms20071782.

122. Kistenmacher, A. Persistent blood glucose reduction upon repeated transcranial electric stimulation in men / A. Kistenmacher, S. Manneck, E. K. Wardzinski [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2017. – Vol. 10. – № 4. – P. 780–786. – DOI 10.1016/j.brs.2017.03.011.

123. Koenen, M. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction / M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen, J. R. Sowers // *Circulation research*. – 2021. – Vol. 128. – № 7. – P. 951–968. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.

124. Kojta, I. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance / I. Kojta, M. Chacińska, A. Błachnio-Zabielska // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 1305. – DOI 10.3390/nu12051305.

125. Koliaki, C. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship / C. Koliaki, S. Liatis, A. Kokkinos // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 92. – P. 98–107. – DOI 10.1016/j.metabol.2018.10.011.

126. Kopp, W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases / W. Kopp // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2019. – Vol. 12. – P. 2221–2236. – DOI 10.2147/DMSO.S216791.

127. Kouli, G. M. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA study / G. M. Kouli, D. B. Panagiotakos, I. Kyrou [et al.] // *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. – 2017. – Vol. 27. – № 10. – P. 881–889. – DOI 10.1016/j.numecd.2017.06.015.

128. Kumari, R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome / R. Kumari, S. Kumar, R. Kant // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2019. – Vol. 13. – № 4. – P. 2409–2417. – DOI 10.1016/j.dsx.2019.06.005.

129. Kunz, H. E. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity / H. E. Kunz, C. R. Hart, K. J. Gries [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 321. – № 1. – P. E105–E121. – DOI 10.1152/ajpendo.00070.2021.

130. Lauterbach, M. A. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance / M. A. Lauterbach, F. T. Wunderlich // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 469. – P. 385–396. – DOI 10.1007/s00424-017-1955-5.

131. Lebedev, V. P. Transcranial electrostimulation: A new approach (experimental and clinical testing and equipment) / V. P. Lebedev // *Biomedical Engineering*. – 1997. – Vol. 31. – № 2. – P. 66–73. – DOI 10.1007/BF02365935.

132. Lebedev, V. P. Devices for Noninvasive Transcranial Electrostimulation of the Brain Endorphinergic System: Application for

Improvement of Human Psycho-Physiological Status / V. P. Lebedev, A. V. Malygin, A. V. Kovalevski [et al.] // *Artificial organs*. – 2002. – Vol. 26. – № 3. – P. 248–251. – DOI 10.1046/j.1525-1594.2002.06944.x.

133. Lebedev, V. P. Transcranial stimulation normalizes blood sugar levels in alloxan diabetes in rats / V. P. Lebedev, S. V. Bilichenko, A. V. Malygin [et al.] // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2006. – Vol. 36. – № 1. – P. 35–37. – DOI 10.1007/s11055-005-0160-8.

134. Lebedev, V. P. Transcranial electrostimulation activates reparative regeneration and the insulin-producing function of pancreatic B-cells in alloxan diabetes in rats / V. P. Lebedev, S. V. Bilichenko, N. E. Ordyan [et al.] // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2007. – Vol. 37. – P. 341–347. – DOI 10.1007/s11055-007-0019-2.

135. Lee, S. H. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies / S. H. Lee, S. Y. Park, C. S. Choi // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2022. – Vol. 46. – № 1. – P. 15–37. – DOI 10.4093/dmj.2021.0280.

136. Lemieux, I. Metabolic syndrome: Past, present and future / I. Lemieux, J. P. Després // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 11. – P. 3501. – DOI 10.3390/nu12113501.

137. Lepetsos, P. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis / P. Lepetsos, K. A. Papavassiliou, A. G. Papavassiliou // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 132. – P. 90–100. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.025.

138. Li, K. P. A High-Fat High-Fructose Diet Dysregulates the Homeostatic Crosstalk Between Gut Microbiome, Metabolome, and Immunity in an Experimental Model of Obesity / K. P. Li, M. Yuan, Y. L. Wu [et al.] // *Molecular Nutrition & Food Research*. – 2022. – Vol. 66(7). – P. 2100950. – DOI 10.1002/mnfr.202100950.

139. Li, M. Trends in insulin resistance: Insights into mechanisms and therapeutic strategy / M. Li, X. Chi, Y. Wang [et al.] // *Signal Transduction and*

Targeted Therapy. – 2022. – Vol. 7. – № 1. – P. 216. – DOI 10.1038/s41392-022-01073-0.

140. Lin, X. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics / X. Lin, H. Li // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 706978. – DOI 10.3389/fendo.2021.706978.

141. Liu, X. Z. Cellular mechanisms linking cancers to obesity / X. Z. Liu, L. Pedersen, N. Halberg // *Cell Stress*. – 2021. – Vol. 5. – № 5. – P. 55. – PMCID PMC8090860. – PMID 33987528. – DOI 10.15698/cst2021.05.248.

142. Longo, L. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has beneficial effects on liver lipid accumulation and hepatic inflammatory parameters in obese rats / L. Longo, V. E. de Souza, D. J. Stein [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1–9. – DOI 10.1038/s41598-021-90563-2.

143. Lovren, F. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights / F. Lovren, H. Teoh, S. Verma // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 31. – № 2. – P. 177–183. – DOI 10.1016/j.cjca.2014.11.031.

144. Lozano, I. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications / I. Lozano, R. van der Werf, W. Bietiger [et al.] // *Nutrition & metabolism*. – 2016. – Vol. 13. – P. 1–3. – DOI 10.1186/s12986-016-0074-1.

145. Macedo, I. C. Repeated transcranial direct current stimulation reduces food craving in Wistar rats / I. C. Macedo, C. De Oliveira, R. Vercelino [et al.] // *Appetite*. – 2016. – Vol. 103. – P. 29–37. – DOI 10.1016/j.appet.2016.03.014.

146. Magkos, F. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus / F. Magkos, M. F. Hjorth, A. Astrup // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2020. – Vol. 16. – № 10. – P. 545–555. – DOI 10.1038/s41574-020-0381-5.

147. Mancio, J. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis / J. Mancio, E. K. Oikonomou, C. Antoniades // *Heart*. – 2018. – Vol. 104. – № 20. – P. 1654–1662. – DOI 10.1136/heartjnl-2017-312324.

148. Martins, F. F. Brown adipose tissue as an endocrine organ: updates on the emerging role of batokines / F. F. Martins, V. Souza-Mello, M. B. Aguila, C. A. Mandarim-de-Lacerda // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2023. – Vol. 44. – № 2. – P. 219–227. – DOI 10.1515/hmbci-2022-0044.

149. Matos, R. A. The consumption of ultra-processed foods and non-communicable diseases in Latin America / R. A. Matos, M. Adams, J. Sabaté // *Frontiers in nutrition*. – 2021. – Vol. 8. – P. 622714. – DOI 10.3389/fnut.2021.622714.

150. Mazzoli, A. Adipose tissue and brain metabolic responses to western diet – is there a similarity between the two? / A. Mazzoli, M. S. Spagnuolo, C. Gatto [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 3. – P. 786. – DOI 10.3390/ijms21030786.

151. Meiattini, F. The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone chromogenic system used in the enzymic determination of serum cholesterol / F. Meiattini, L. Prencipe, F. Bardelli [et al.] // *Clinical chemistry*. – 1978. – Vol. 24. – № 12. – P. 2161–2165. – DOI 10.1093/clinchem/24.12.2161.

152. Monteiro, L. Leptin in the regulation of the immunometabolism of adipose tissue-macrophages / L. Monteiro, J. A. D. S. Pereira, L. Palhinha, P. M. M. Moraes-Vieira // *Journal of leukocyte biology*. – 2019. – Vol. 106. – № 3. – P. 703–716. – DOI 10.1002/JLB.MR1218-478R.

153. Moore, K. J. Introduction to the obesity, metabolic syndrome, and CVD compendium / K. J. Moore, R. Shah // *Circulation research*. – 2020. – Vol. 126. – № 11. – P. 1475–1476. – PMID 32437304. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317240.

154. Mortera, R. R. Fructose at the crossroads of the metabolic syndrome and obesity epidemics / R. R. Mortera, Y. Bains, A. Gugliucci // *Frontiers in Bioscience-Landmark*. – 2019. – Vol. 24(2). – P. 186–211. – DOI 10.2741/4713.

155. Mundi, M. S. Evolution of NAFLD and its management / M. S. Mundi, S. Velapati, J. Patel [et al.] // Nutrition in Clinical Practice. – 2020. – Vol. 35. – № 1. – P. 72–84. – DOI 10.1002/ncp.10449.

156. Murugan, S. Hypothalamic beta-endorphin neurons suppress preneoplastic and neoplastic lesions development in 1, 2-dimethylhydrazine induced rat colon cancer model / S. Murugan, Y. Dave, A. Rakhit, D. K. Sarkar // Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 8(16). – P. 3105. – PMCID PMC5665025. – PMID 29158781. – DOI 10.7150/jca.18860.

157. Nansseu, J. R. N. Fructosamine measurement for diabetes mellitus diagnosis and monitoring: a systematic review and meta-analysis protocol / J. R. N. Nansseu, J. Fokom-Domgue, J. J. N. Noubiap [et al.] // BMJ open. – 2015. – Vol. 5(5). – P. e007689. – DOI 10.1136/bmjopen-2015-007689.

158. Nauck, M. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation / M. Nauck, G. R. Warnick, N. Rifai // Clinical chemistry. – 2002. – Vol. 48. – № 2. – P. 236–254. – DOI 10.1093/clinchem/48.2.236.

159. Neeland, I. J. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I. J. Neeland, R. Ross, J. P. Després [et al.] // The lancet Diabetes & endocrinology. – 2019. – Vol. 7. – № 9. – P. 715–725. – DOI 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.

160. Nimptsch, K. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine / K. Nimptsch, S. Konigorski, T. Pischon // Metabolism. – 2019. – Vol. 92. – P. 61–70. – DOI 10.1016/j.metabol.2018.12.006.

161. Novelli, E. L. B. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats / E. L. B. Novelli, Y. S. Diniz, C. M. Galhardi [et al.] // Laboratory animals. – 2007. – Vol. 41. – № 1. – P. 111–119. – DOI 10.1258/00236770777939951.

162. Oberhauser, L. Lipid-Induced adaptations of the pancreatic beta-cell to glucotoxic conditions sustain insulin secretion / L. Oberhauser, P. Maechler // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 23. – № 1. – P. 324. – DOI 10.3390/ijms23010324.

163. Obradovic, M. Leptin and obesity: role and clinical implication / M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 585887. – DOI 10.3389/fendo.2021.585887.

164. Oikonomou, E. K. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease / E. K. Oikonomou, C. Antoniades // *Nature Reviews Cardiology*. – 2019. – Vol. 16. – № 2. – P. 83–99. – DOI 10.1038/s41569-018-0097-6.

165. Oliveira, A. G. The role of hepatocyte growth factor (HGF) in insulin resistance and diabetes / A. G. Oliveira, T. G. Araújo, B. D. M. Carvalho [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 503. – DOI 10.3389/fendo.2018.00503.

166. Pati, S. Obesity and cancer: A current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management / S. Pati, W. Irfan, A. Jameel [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 485. – DOI 10.3390/cancers15020485.

167. Perez-Lopez, A. Serum IL-15 and IL-15R α levels are decreased in lean and obese physically active humans / A. Perez-Lopez, D. Valadés, C. Vázquez Martínez [et al.] // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. – 2018. – Vol. 28(3). – P. 1113–1120. – DOI 10.1111/sms.12983.

168. Perry, R. J. Mechanistic links between obesity, insulin, and cancer / R. J. Perry, G. I. Shulman // *Trends in cancer*. – 2020. – Vol. 6. – № 2. – P. 75–78. – DOI 10.1016/j.trecan.2019.12.003.

169. Petersen, M. C. Insulin receptor Thr 1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance / M. C. Petersen, A. K. Madiraju, B. M. Gassaway [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2016. – Vol. 126. – № 11. – P. 4361–4371. – DOI 10.1172/JCI86013.

170. Petersen, M. C. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance / M. C. Petersen, G. I. Shulman // *Trends in pharmacological sciences*. – 2017. – Vol. 38. – № 7. – P. 649–665. – DOI 10.1016/j.tips.2017.04.00.

171. Picon-Ruiz, M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention / M. Picon-Ruiz, C. Morata-

Tarifa, J. J. Valle-Goffin [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2017. – Vol. 67. – № 5. – P. 378–397. – DOI 10.3322/caac.21405.

172. Pilozzi, A. Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism / A. Pilozzi, C. Carro, X. Huang // *International journal of molecular sciences*. – 2020. Vol. 22. – № 1. – P. 338. – DOI 10.3390/ijms22010338.

173. Pinti, M. V. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis / M. V. Pinti, G. K. Fink, Q. A. Hathaway [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2019. – Vol. 316. – № 2. – P. E268–E285. – DOI 10.1152/ajpendo.00314.2018.

174. Qi, X. Y. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword / X. Y. Qi, S. L. Qu, W. H. Xiong [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 1–20. – DOI 10.1186/s12933-018-0777-x.

175. Qing, H. Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models / H. Qing, R. Desrouleaux, K. Israni-Winger [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 182. – № 2. – P. 372–387. – DOI 10.1016/j.cell.2020.05.054.

176. Rani, V. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies / V. Rani, G. Deep, R. K. Singh [et al.] // *Life sciences*. – 2016. – Vol. 148. – P. 183–193. – DOI 10.1016/j.lfs.2016.02.002.

177. Reed, T. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity / T. Reed, R. Cohen Kadosh // *Journal of inherited metabolic disease*. – 2018. – Vol. 41. – P. 1123–1130. – DOI 10.1007/s10545-018-0181-4.

178. Reilly, S. M. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation / S. M. Reilly, A. R. Saltiel // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2017. – Vol. 13. – № 11. – P. 633–643. – DOI 10.1038/nrendo.2017.90.

179. Reiner, Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease / Ž. Reiner // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14. – № 7. – P. 401–411. – DOI 10.1038/nrcardio.2017.31.

180. Ren, Y. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation / Y. Ren, H. Zhao, C. Yin [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 873699. – DOI 10.3389/fendo.2022.873699.

181. Reyes-Farias, M. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging / M. Reyes-Farias, J. Fos-Domenech, D. Serra [et al.] // *Biochemical pharmacology*. – 2021. – Vol. 192. – P. 114723. – DOI 10.1016/j.bcp.2021.114723.

182. Rodríguez-Correa, E. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? / E. Rodríguez-Correa, I. González-Pérez, P. I. Clavel-Pérez [et al.] // *Nutrition & diabetes*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 24. – DOI 10.1038/s41387-020-0127-4.

183. Roth, G. A. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – № 25. – P. 2982–3021. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

184. Sakamoto, T. Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice / T. Sakamoto, T. Nitta, K. Maruno [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 310. – № 8. – P. E676–E687. – DOI 10.1152/ajpendo.00028.2015.

185. Sakers, A. Adipose-tissue plasticity in health and disease / A. Sakers, M. K. De Siqueira, P. Seale, C. J. Villanueva // *Cell*. – 2022. – Vol. 185. – № 3. – P. 419–446. – DOI 10.1016/j.cell.2021.12.016.

186. Secor, J. D. Free fatty acid receptors as mediators and therapeutic targets in liver disease / J. D. Secor, S. C. Fligor, S. T. Tsikis [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 656441. – DOI 10.3389/fphys.2021.656441.

187. Sekizkardes, H. Free fatty acid processing diverges in human pathologic insulin resistance conditions / H. Sekizkardes, S. T. Chung, S. Chacko [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130. – № 7. – P. 3592–3602. – DOI 10.1172/JCI135431.

188. Shen, Y. Experimental study of transcranial pulsed current stimulation on relieving athlete's mental fatigue / Y. Shen, J. Liu, X. Zhang [et al.] // *Frontiers in Psychology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 957582. – DOI 10.3389/fpsyg.2022.957582.

189. Song, Z. Regulation and metabolic significance of de novo lipogenesis in adipose tissues / Z. Song, A. M. Xiaoli, F. Yang // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – № 10. – P. 1383. – DOI 10.3390/nu10101383.

190. Siqueira, J. H. Sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: cross-sectional analysis from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil) / J. H. Siqueira, J. G. Mill, G. Velasquez-Melendez [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10(8). – P. 981. – DOI 10.3390/nu10080981.

191. Sotos-Prieto, M. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women / M. Sotos-Prieto, S. N. Bhupathiraju, J. Mattei [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – № 23. – P. 2212–2219. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017158.

192. Sotos-Prieto, M. Association of changes in diet quality with total and cause-specific mortality / M. Sotos-Prieto, S. N. Bhupathiraju, J. Mattei [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – № 2. – P. 143–153. – DOI 10.1056/NEJMoa1613502.

193. St-Amand, R. Weeks of western diet disrupts liver molecular markers of cholesterol metabolism in rats / R. St-Amand, É. T. Ngo Sock, S. Quinn [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1–1. – DOI 10.1186/s12944-020-01351-2.

194. Stanek, A. The role of obesity-induced perivascular adipose tissue (PVAT) dysfunction in vascular homeostasis / A. Stanek, K. Brożyna-Tkaczyk, W. Myśliński // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 11. – P. 3843. – DOI 10.3390/nu13113843.

195. Stonerock, G. L. Role of counseling to promote adherence in healthy lifestyle medicine: strategies to improve exercise adherence and enhance physical

activity / G. L. Stonerock, J. A. Blumenthal // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2017. – Vol. 59. – № 5. – P. 455–462. – DOI 10.1016/j.pcad.2016.09.003.

196. Suárez-Cuenca, J. A. Enlarged adipocytes from subcutaneous vs. visceral adipose tissue differentially contribute to metabolic dysfunction and atherogenic risk of patients with obesity / J. A. Suárez-Cuenca, G. De La Peña-Sosa, K. De La Vega-Moreno [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1831. – DOI 10.1038/s41598-021-81289-2.

197. Surowka, A. D. Molecular and elemental effects underlying the biochemical action of transcranial direct current stimulation (tDCS) in appetite control / A. D. Surowka, A. Ziomber, M. Czyzycki [et al.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2018. – Vol. 195. – P. 199–209. – DOI 10.1016/j.saa.2018.01.061.

198. Tekus, E. Body fat of rats of different age groups and nutritional states: assessment by micro-CT and skinfold thickness / E. Tekus, A. Miko, N. Furedi [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2018. – Vol. 124. – № 2. – P. 268–275. – DOI 10.1152/jappphysiol.00884.2016.

199. Thomas, D. D. Hyperinsulinemia: an early indicator of metabolic dysfunction / D. D. Thomas, B. E. Corkey, N. W. Istfan, C. M. Apovian // *Journal of the Endocrine Society*. – 2019. – Vol. 3(9). – P. 1727–1747. – DOI 10.1210/js.2019-00065.

200. Tong, M. Alternative mitophagy protects the heart against obesity-associated Cardiomyopathy / M. Tong, T. Saito, P. Zhai [et al.] // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 129. – № 12. – P. 1105–1121. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.121.319377.

201. Tong, Y. Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment / Y. Tong, S. Xu, L. Huang, C. Chen // *Drug Discovery Today*. – 2022. – Vol. 27. – № 3. – P. 822–830. – DOI 10.1016/j.drudis.2021.11.001.

202. Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor / P. Trinder // *Annals of clinical Biochemistry*. – 1969. – Vol. 6. – № 1. – P. 24–27. – DOI 10.1177/000456326900600108.

203. Van der Groen, O. Using noise for the better: The effects of transcranial random noise stimulation on the brain and behavior / O. Van der Groen, W. Potok, N. Wenderoth [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2022. – Vol. 138. – P. 104702. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2022.104702.

204. Vrakas, C. N. The Role of Interleukin-19 in Adipose Tissue Homeostasis / C. N. Vrakas, A. B. Herman, M. Ray [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2018. – Vol. 38 (Suppl_1). – P. A602–A602.

205. Vrakas, C. IL-19, a Novel Adipokine With Insulin Sensitizing Action / C. Vrakas, T. Kawai, S. E. Kelemen [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140 (Suppl_1). – P. A13624–A13624.

206. Wang, W. A PRDM16-driven metabolic signal from adipocytes regulates precursor cell fate / W. Wang, J. Ishibashi, S. Trefely [et al.] // *Cell metabolism*. – 2019. – Vol. 30. – № 1. – P. 174–189. – DOI 10.1016/j.cmet.2019.05.005.

207. Wang, Y. D. New insight of obesity-associated NAFLD: Dysregulated «crosstalk» between multi-organ and the liver? / Y. D. Wang, L. L. Wu, X. Y. Qi [et al.] // *Genes & Diseases*. – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. 799–812. – DOI 10.1016/j.gendis.2021.12.013.

208. Wardzinski, E. K. Double transcranial direct current stimulation of the brain increases cerebral energy levels and systemic glucose tolerance in men / E. K. Wardzinski, L. Friedrichsen, S. Dannenberger [et al.] // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2019. – Vol. 31. – № 4. – P. e12688. – DOI 10.1111/jne.12688.

209. Warnick, G. R. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays / G. R. Warnick, M. Nauck, N. Rifai // *Clinical chemistry*. – 2001. – Vol. 47. – № 9. – P. 1579–1596. – DOI 10.1093/clinchem/47.9.1579.

210. Wen, X. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions / X. Wen, B. Zhang, B. Wu [et al.] // *Signal Transduction and*

Targeted Therapy. – 2022. – Vol. 7. – № 1. – P. 298. – DOI 10.1038/s41392-022-01149-x.

211. Wilson, R. L. Obesity and prostate cancer: A narrative review / R. L. Wilson, D. R. Taaffe, R. U. Newton [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2022. – Vol. 169. – P. 103543. – DOI 10.1016/j.critrevonc.2021.103543.

212. Włodarczyk, M. Obesity, DNA damage, and development of obesity-related diseases / M. Włodarczyk, G. Nowicka // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 5. – P. 1146. – DOI 10.3390/ijms20051146.

213. Wu, Q. Effect of transcranial pulsed current stimulation on fatigue delay after medium-intensity training / Q. Wu, G. Fang, J. Zhao, J. Liu // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19. – № 12. – P. 7042. – DOI 10.3390/ijerph19127042.

214. Xiong, S. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α is a central negative regulator of vascular senescence / S. Xiong, G. Salazar, N. Patrushev [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2013. – Vol. 33. – № 5. – P. 988–998. – DOI 10.1161/ATVBAHA.112.301019.

215. Yang, F. T. Batokines: mediators of inter-tissue communication (a mini-review) / F. T. Yang, K. I. Stanford // *Current Obesity Reports*. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 1–9. – DOI 10.1007/s13679-021-00465-7.

216. Yavari, F. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES) – An introduction / F. Yavari, A. Jamil, M. M. Samani [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 85. – P. 81–92. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2017.06.015.

217. Yaribeygi, H. The effect of C-peptide on diabetic nephropathy: A review of molecular mechanisms / H. Yaribeygi, M. Maleki, T. Sathyapalan, A. Sahebkar // *Life sciences*. – 2019. – Vol. 237. – P. 116950. – DOI 10.1016/j.lfs.2019.116950.

218. Ye, J. Beneficial metabolic activities of inflammatory cytokine interleukin 15 in obesity and type 2 diabetes / J. Ye // *Frontiers of medicine*. – 2015. – Vol. 9. – P. 139–145. – DOI 10.1007/s11684-015-0377-z.

219. Zaghi, S. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation / S. Zaghi, M. Acar, B. Hultgren [et al.] // *The Neuroscientist*. – 2010. – Vol. 16. – № 3. – P. 285–307. – DOI 10.1177/107385840933622.

220. Zand, H. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance / H. Zand, N. Morshedzadeh, F. Naghashian // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2017. – Vol. 11. – P. S307–S309. – DOI 10.1016/j.dsx.2017.03.006.

221. Zhang, A. M. Hyperinsulinemia in obesity, inflammation, and cancer / A. M. Zhang, E. A. Wellberg, J. L. Kopp, J. D. Johnson // *Diabetes & metabolism journal*. – 2021. – Vol. 45. – № 3. – P. 285–311. – DOI 10.4093/dmj.2020.0250.

222. Zhang, N. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways / N. Zhang, X. Liu, L. Zhuang [et al.] // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2020. – Vol. 110. – P. 104544. – DOI 10.1016/j.yrtph.2019.104544.

223. Zhang, P. Abnormal Regional Neural Activity and Reorganized Neural Network in Obesity: Evidence from Resting-State fMRI / P. Zhang, G. W. Wu, F. X. Yu [et al.] // *Obesity*. – 2020. – Vol. 28(7). – P. 1283–1291. – DOI 10.1002/oby.22839.

224. Ziomber-Lisiak, A. Repetitive transcranial direct current stimulation modulates the brain–gut–microbiome axis in obese rodents / A. Ziomber-Lisiak, K. Talaga-Ćwiertnia, A. Sroka-Oleksiak [et al.] // *Pharmacological Reports*. – 2022. – Vol. 74. – № 5. – P. 871–889. DOI: 10.1007/s43440-022-00401-z.

ПРИЛОЖЕНИЯ



УТВЕРЖДАЮ

Исполняющий обязанности
ректора ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России

Т.В.Гайворонская

» _____ 2023 г.

АКТ**об использовании предложения в учебном процессе**

Наименование предложения: «Транскраниальная электростимуляция снижает активность системного воспаления при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Обоснование возможности коррекции немедикаментозными методами ожирения при высококалорийной диете (экспериментальное исследование)».

Исполнитель: соискатель ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Елена Алексеевна Чабанец.

Научный руководитель: патологическая физиология – заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Азамат Халидович Каде.

Дата использования предложения: с апреля 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Применение транскраниальной электростимуляции на фоне диеты обогащенной фруктозой и жиром сопровождается снижением процентного содержания висцеральной жировой ткани, сывороточной концентрации фактора некроза опухоли- α и подъемом концентрации интерлейкина-19. Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре фундаментальной и клинической биохимии со студентами в рамках дисциплины «Клиническая биохимия».

Заведующий кафедрой
фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

И.М.Быков

Автор предложения

Е.А.Чабанец



УТВЕРЖДАЮ
 Исполняющий обязанности
 ректора ФГБОУ ВО КубГМУ
 Минздрава России
 Т.В.Гайворонская
 » _____ 2023 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Антиатерогенный потенциал транскраниальной электростимуляции при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Обоснование возможности коррекции немедикаментозными методами ожирения при высококалорийной диете (экспериментальное исследование)».

Исполнитель: соискатель ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Елена Алексеевна Чабанец.

Научный руководитель: патологическая физиология – заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Азамат Халидович Каде.

Дата использования предложения: с марта 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость: Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре общей и клинической патологической физиологии с ординаторами в рамках дисциплины «Патофизиология. Клиническая патофизиология».

Заведующий кафедрой
 общей и клинической
 патологической физиологии
 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
 д.м.н., профессор

А.Х.Каде

Автор предложения

Е.А.Чабанец



УТВЕРЖДАЮ

Исполняющий обязанности
ректора ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России

Т.В.Гайворонская

» _____ 2023 г.

АКТ**об использовании предложения в учебном процессе**

Наименование предложения: «Транскраниальная электростимуляция улучшает состояние углеводного обмена на фоне диеты обогащенной фруктозой и жиром».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Обоснование возможности коррекции немедикаментозными методами ожирения при высококалорийной диете (экспериментальное исследование)».

Исполнитель: соискатель ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Елена Алексеевна Чабанец.

Научный руководитель: патологическая физиология – заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Азамат Халидович Каде.

Дата использования предложения: с мая 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Применение транскраниальной электростимуляции на фоне диеты обогащенной фруктозой и жиром ассоциировано с уменьшением сывороточной концентрации глюкозы натощак и уровня фруктозамина. Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре биологии с курсом медицинской генетики со студентами в рамках дисциплин «Биология», «Медицинская генетика», «Молекулярная биология».

Заведующий кафедрой биологии
с курсом медицинской генетики
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Автор предложения

И.И.Павлюченко

Е.А.Чабанец