

На правах рукописи

ЧАБАНЕЦ Елена Алексеевна

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

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Занин Сергей Александрович.

Официальные оппоненты:

Рогова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии, профессор кафедры;

Щетинин Евгений Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Защита состоится 13 февраля 2024 года в 13.00 час. на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте (<http://www.kσμα.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Развитие 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 фруктозы и насыщенных жиров. Потребление данной категории пищевых продуктов во многом лежит в основе рациона питания современного человека – так называемой «Западной диеты» (M. Blüher, 2019).

Во многих исследованиях показано наличие положительной причинной связи между широким распространением «Западной диеты», перееданием и ростом частоты ряда ассоциированных с ожирением социально-значимых заболеваний (W. Kopp, 2019). По данным крупных обсервационных исследований представляется несомненным вклад нерационального питания в развитие ожирения (R.A. Matos, M. Adams, J. Sabaté, 2021), гипергликемии и инсулинорезистентности (A. Christ, M. Lauterbach, E. Latz, 2019; W. Kopp, 2019), гиперлипидемии и атеросклероза (S.M. Grundy et al., 2019), которые ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистой смерти и уменьшением продолжительности жизни (M. Dehghan et al., 2017; M. Sotos-Prieto et al., 2017; W. Kopp, 2019). Важная роль в запуске единого патогенетического континуума метаболического синдрома при нерациональном питании принадлежит системному вялотекущему воспалению (A. Christ, M. Lauterbach, E. Latz, 2019).

Первое место в лечении ожирения и профилактике ассоциированных с ожирением заболеваний занимают такие немедикаментозные методы как диета и дозированная физическая активность (D.K. Arnett et al., 2019). Однако их высокая эффективность зачастую нивелируется низкой приверженностью пациентов к коррекции образа жизни (G.L. Stonerock, J.A. Blumenthal, 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 tDCS в отношении уменьшения активности системного вялотекущего воспаления у крыс на фоне ожирения (C. de Oliveira et al., 2019).

В отношении метода ТЭС-терапии (транскраниальной электростимуляции биполярным импульсным током по методу В.П. Лебедева), в большей степени относящегося к группе методов tPCS и tACS, накоплен достаточно большой задел по коррекции патологических процессов, в том числе ассоциированных с патогенезом ожирения (С.В. Токарева, С.А. Прилепа, Р.В. Купеев, 2021).

В связи с вышесказанным является актуальной комплексная оценка гипотезы о благоприятном влиянии ТЭС-терапии на показатели системного вялотекущего воспаления, содержание ВЖТ и сопутствующие ожирению метаболические нарушения в динамике на модели высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром (A. Mazzoli et al., 2020; Ю.Г. Бирулина 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 электрода (F. Yavari et al., 2018;

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

Однако подобных работ с применением методов tACS и 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 (А.С. Липатова и др., 2018; А.Р. Токарев, М.В. Панышина, К.А. Хадарцева, С.В. Хабаров, 2019).

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

Использование ТЭС-терапии показывало противовоспалительную активность, что проявлялось снижением концентрации таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α (Е.Е. Байкова и др., 2014; А.С. Липатова и др., 2018). Выявлено умеренное стимулирующее влияние ТЭС-терапии на концентрацию противовоспалительных цитокинов (Е.Е. Байкова и др., 2014).

Подтверждено, что гомеостатический эффект ТЭС-терапии связан с активацией центральных опиоидергических структур головного мозга и повышением концентрации β -эндорфина в ликворе и крови (В.П. Лебедев и др., 2014; С.А. Занин и др., 2017). Применение ТЭС-терапии позволяет поддерживать плазменную концентрацию β -эндорфина в течение всего курса процедур на уровне обеспечивающим цитокиновый гомеостаз (А.Х. Каде и др., 2014).

Положительные эффекты ТЭС-терапии в значительной степени связаны с особенностями действия β -эндорфина, который обладает анальгетическими, стресс-протективными и иммуномодулирующими свойствами (A. Jain, A. Mishra, J. Shakkarpude, P. Lakhani, 2019; A. Pillozzi, C. Carro, X. Huang, 2020; E.B. de Assis, C.D. de Carvalho, C. Martins, S. Andrade, 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 вялотекущего 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 ВЖТ 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 натощак, 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 ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП 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 ИЛ-15, ИЛ-19 и ФНО- α в сыворотке крови крыс на 30-е, 60-е и 90-е сутки нахождения на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром.

Научная новизна. Впервые:

– показано, что применение ТЭС-терапии в эксперименте у крыс на фоне высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром ассоциировано со снижением ИМТ и процентного содержания ВЖТ;

– 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;

– 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 концентрации ИЛ-19 и снижением уровня ФНО- α , что свидетельствует в пользу уменьшения активности системного вялотекущего воспаления.

Теоретическая и практическая значимость исследования. 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 ИМТ, массы ВЖТ и процентного содержания ВЖТ, параметров углеводного и липидного обмена, в сочетании с изменениями сывороточной концентрации β -эндорфина, ФНО- α , ИЛ-15, ИЛ-19, по отношению к животным, получавшим стандартный рацион.

Полученные результаты расширяют теоретические представления о плейотропном гомеостатическом влиянии ТЭС-терапии в отношении динамики ИМТ, массы ВЖТ и процентного содержания ВЖТ, параметров углеводного и липидного обмена, изменений сывороточной концентрации β -эндорфина, ФНО- α , ИЛ-15, ИЛ-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.

Результатом работы стало патогенетическое обоснование применения 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) для коррекции алиментарного ожирения и сопутствующих ему метаболических расстройств.

Методология и методы исследования. Получение и анализ результатов работы проведены в соответствии с разработанной диссертантом схемой исследования, с использованием современных и адекватных поставленным задачам экспериментального, соматометрического, биохимического, иммуноферментного и статистического методов.

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 ИМТ и процентного содержания ВЖТ; 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 ИМТ и процентного содержания ВЖТ 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 из группы сравнения, на идентичном рационе.

Степень достоверности и апробации результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, объемом собранного материала, а также использованием современных, инфор-

мативных 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. 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 КубГМУ Минздрава России.

Публикации. 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.

Структура и объем 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Протокол исследования одобрен на заседании Независимого этического комитета на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: протокол № 94 от 10.11.2020 г. Все этапы исследования 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».

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».

Характеристика групп животных: Группа № 1 (контрольная, n = 60) – стандартный рацион, который включал питьевую воду *ad libitum* и гранулированный корм с общей калорийностью 3000 ккал/кг и долей белка 19,5 %; 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 группах № 2 и № 3 животные находились на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром (Ю.Г. Бирулина 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 (A. Mazzoli et al., 2020).

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 взятие биоматериала для проведения лабораторных исследований.

Исходы исследования – результаты соматометрии (масса тела, ИМТ, масса и процентное содержание ВЖТ по отношению к массе тела) и лабораторных исследований сыворотки крови (глюкоза натощак, фруктозамин, С-пептид, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, коэффициент атерогенности, β-эндорфин, ИЛ-15, ФНО-α, ИЛ-19) в исследуемых группах животных.

Вживление подкожных электродов для проведения ТЭС-терапии выполняли за две недели до начала исследования, у всех задействованных в исследовании животных. 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 (В.П. Лебедев, А.Б. Савченко, Н.В. Петряевская, 1988; В.П. Лебедев, А.Б. Савченко, А.Б. Фан, С.Ю. Жилиев, 1988; А.Х. Каде и др., 2019).

Взятие биоматериала и эвтаназию крыс проводили под наркозом: телазол 20 мг/кг внутримышечно (Zoetis Inc., Испания) и ксила 5 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды) (А.М. Файн, М.Н. Петухова, И.Ю. Мигулёва, А.М. Савотченко, 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. Для получения сыворотки по 4 мл крови (от каждого животного) помещали в вакуум-

ные пробирки объемом 4 мл с активатором коагуляции (SiO_2) и разделительным гелем, через 30 минут центрифугировали при 2000 g и температуре $+4^\circ\text{C}$ в течение 10 минут. Из каждого образца цельной крови получено около 2 мл сыворотки. Сыворотку крови помещали в криопробирки, полученные пробы хранили в морозильной камере при температуре -80°C .

ИМТ рассчитывали, как отношение массы тела (в граммах) к длине тела (расстояние от кончика носа до ануса, в cm^2) (E.L. Novelli et al., 2007). ИМТ определяли только на момент начала эксперимента и в день проведения эвтаназии. Процентное содержание ВЖТ определяли, как отношение суммы параренального (левая почка) и эпидидимального (левый семенник) жира к массе тела (E. Tekus et al., 2018). Биохимические исследования образцов сыворотки крови выполнены при помощи автоматического биохимического анализатора Random Access A-25 (BioSystems, Испания), в соответствии с рекомендуемыми производителем протоколами соответствующих диагностических наборов (глюкоза, фруктозамин, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП; наборы BioSystems, Испания). Коэффициент атерогенности рассчитывали, как отношение ХС-ЛПНП к ХС-ЛПВП (M.D. Baldissera et al., 2017). 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 (С-пептид, β -эндорфин, ИЛ-15, ФНО- α , ИЛ-19; наборы Cloud-Clone Corp., КНР).

Статистический анализ 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 данных проводили с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения, в случае отклонения от нормального закона применяли медиану и интерквартильный интервал. Различия показателя между группами описывали при помощи процентной разницы, а динамику внутри групп – процентного изменения. Оценку статистической значимости межгрупповых различий при сравнении трех и более групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). 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 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов соматометрического исследования очевидно, что нахождение крыс на высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром ассоциировано с большим приростом ИМТ (рисунок 1) и процентного

содержания ВЖТ (рисунок 2), по сравнению с животными находящимися на стандартном рационе.

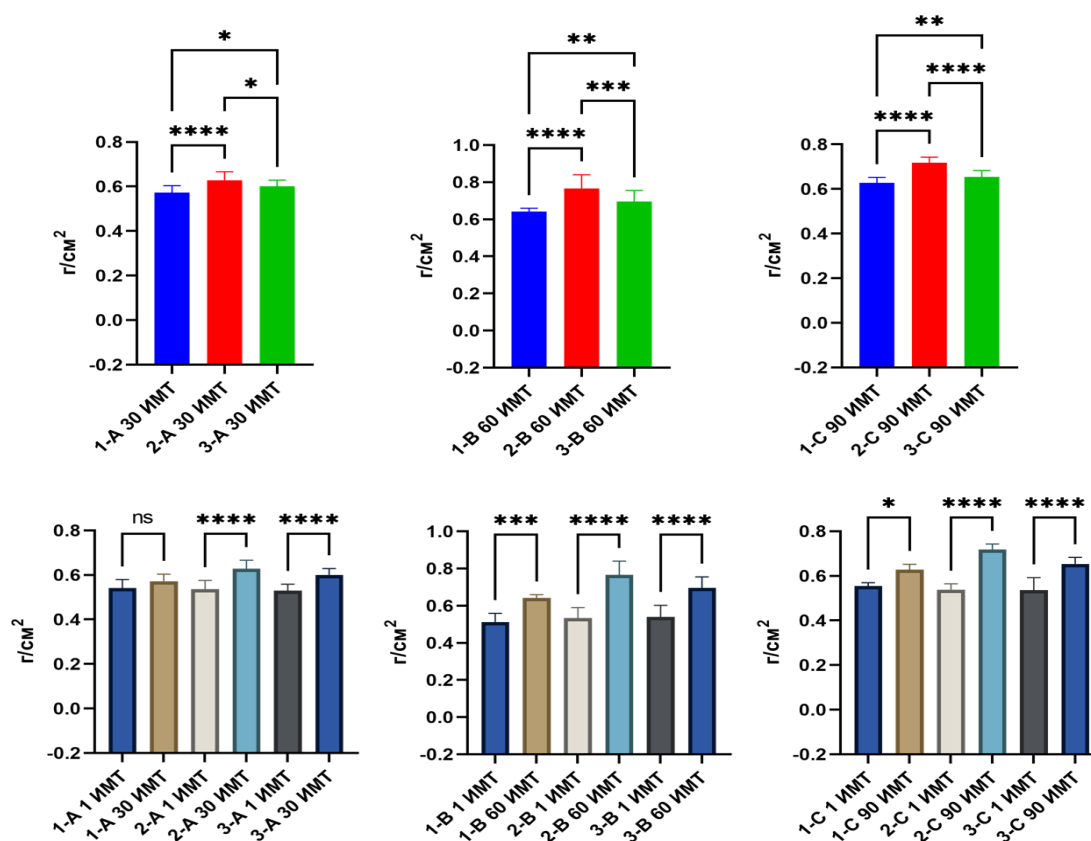


Рисунок 1 – ИМТ крыс, г/см² в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования (one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки), а также динамика ИМТ по подгруппам (критерий Фрийдмана, post-hoc тест Сидак)

Выявленные изменения особенно наглядно проявляются на 60-е и 90-е сутки исследования (рисунки 1, 2). Таким образом, повышение калорийности рациона на 32,6 % за счет включения фруктозы и лярда (Ю.Г. Бирулина и др., 2020), приводит к накоплению ВЖТ и росту ИМТ. При этом ИМТ превышает пороговое значение 0,68 г/см² (E.L.V. Novelli et al., 2007), что свидетельствует о развитии 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 (Ю.Г. Бирулина и др., 2020).

Несмотря на то, что ожирение является мультифакториальным заболеванием, полученные результаты вполне согласуются с данными литературы (Ю.Г. Бирулина и др., 2020), в связи с тем, что фундаментальной основой алиментарного ожирения является преобладание поступления калорий над их расходом в ходе жизнедеятельности организма, помимо этого важную роль играет состав рациона. В частности, потребление пищевых продуктов ультра-глубокой переработки, с высоким содержанием насыщенных жиров животного происхождения, простых углеводов с высоким гликемическим индексом, в особенности фруктозы, приводит к развитию ожирения (X. Lin, H. Li, 2021).

Полученные результаты вполне закономерны, с учетом таких специфических метаболических эффектов потребления фруктозы, как усиление липогенеза *de novo*, дислипидемия, развитие инсулинорезистентности, также фруктоза потенцирует развитие лептинорезистентности, конечные продукты гликирования образующиеся на основе фруктозы посредством RAGE повышают активность системного вялотекущего воспаления (R.R. Mortera, Y. Vains, A. Gugliucci, 2019). Таким образом, становится очевидной патогенетическая взаимосвязь между ростом потребления фруктозы, развитием инсулинорезистентности, ожирения и других компонентов метаболического синдрома. 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) (M. de Moura e Dias et al., 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 в увеличении процентного содержания ВЖТ (рисунок 2).

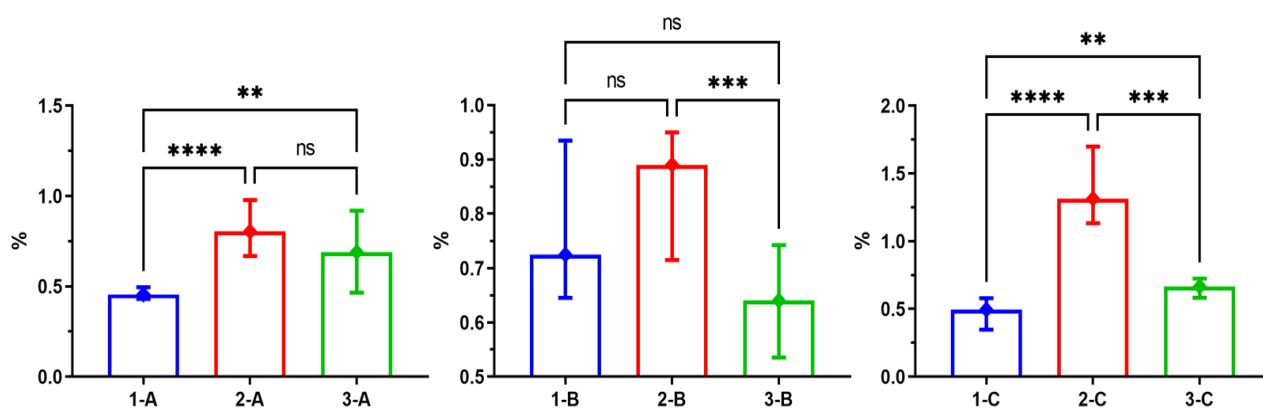


Рисунок 2 – Процентное содержание ВЖТ у крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, % (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

Считается, что наибольшее неблагоприятное значение для здоровья человека имеет центральный (андроидный) тип ожирения, с преобладанием накопления ВЖТ (А.Ю. Бабенко, Т.И. Голикова, 2021). 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 (A. Gugliucci, 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 (рисунки 1, 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.

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 (рисунок 3).

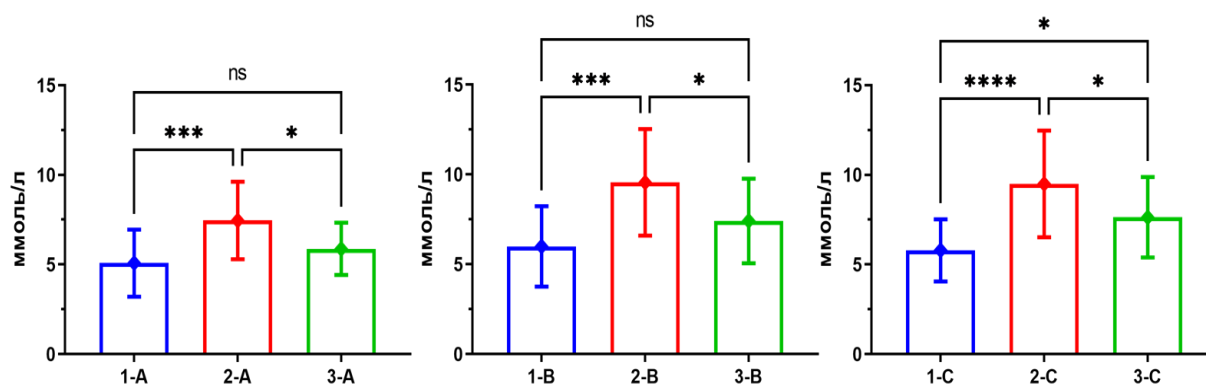


Рисунок 3 – Концентрация глюкозы натощак в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, ммоль/л (one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Состояние хронической гипергликемии подтверждается устойчивым подъемом концентрации фруктозамина (J.R.N. Nansseu et al., 2015), в особенности заметным на 60-е и 90-е сутки исследования (рисунок 4).

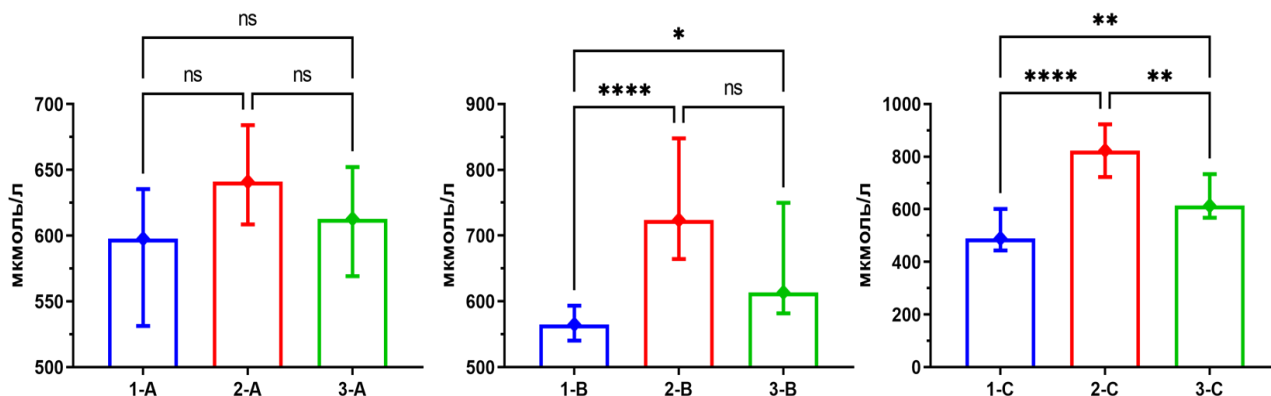


Рисунок 4 – Концентрация фруктозамина в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, мкмоль / л (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

При этом на протяжении всего периода исследования у крыс группы № 2 отмечается повышение сывороточной концентрации С-пептида (рисунок 5), что косвенно отражает развитие гиперинсулинемии (Н. Yaribeysi, М. Maleki, Т. Sathyapalan, А. Sahebkar, 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 (I. Lozano et al., 2016; E. Rodríguez-Correa et al., 2020; Ю.Г. Бирulina и др., 2020).

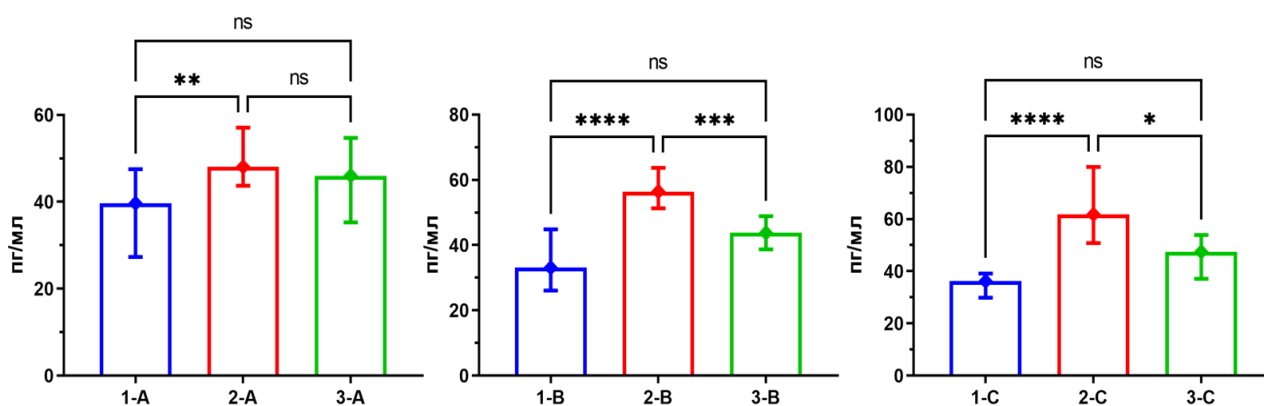


Рисунок 5 – Концентрация С-пептида в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, пг / мл (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

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 (рисунки 3, 4, 5). 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 (V.P. Lebedev et al., 2006), однако авторы указывают на стимуляцию инсулинопродуцирующей функции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы (V.P. Lebedev 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 (Н.В. Рогова, О.В. Лукасик, 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 (рисунок 5). 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 (А. Kistenmacher et al., 2017; Е.К. Wardzinski 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 (D.D. Thomas, В.Е. Corkey, N.W. Istfan, С.М. Apovian, 2019).

По данным крупных наблюдательных исследований является очевидным вклад нерационального питания в развитие гиперлипидемии и атеросклероза (S.M. Grundy et al., 2019). При анализе параметров липидограмм полученных в ходе исследования можно сделать вывод, что высококалорийная диета обогащенная фруктозой и жиром тесно ассоциирована с подъемом сывороточной концентрации ХС-ЛПНП, ОХС, ТГ, умеренным снижением уровня ХС-ЛПВП и ростом КА, по отношению к группе № 1 (рисунки 6–10).

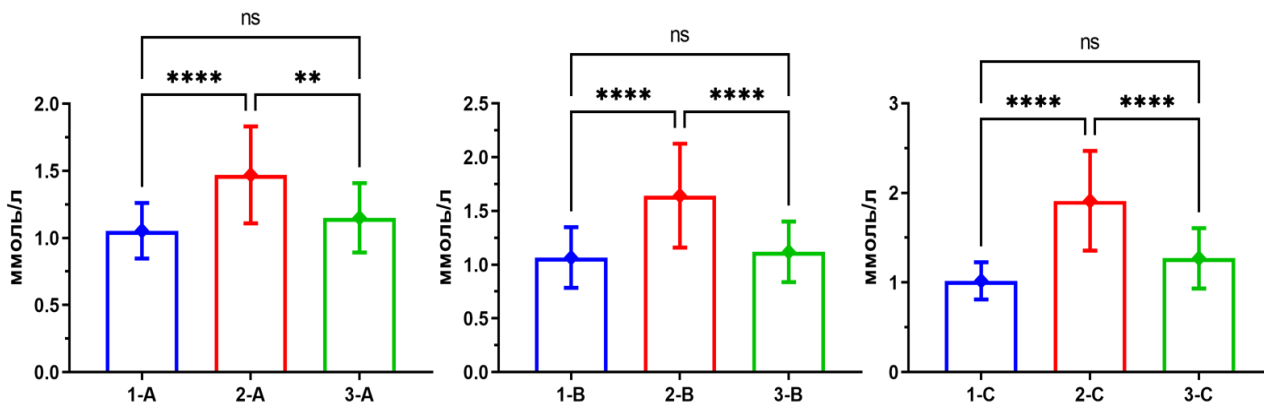


Рисунок 6 – Концентрация ХС-ЛПНП в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, ммоль/л (one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Среди показателей липидограммы подвергшихся наибольшему изменению стоит отметить ХС-ЛПНП (рисунок 6) и КА (рисунок 7).

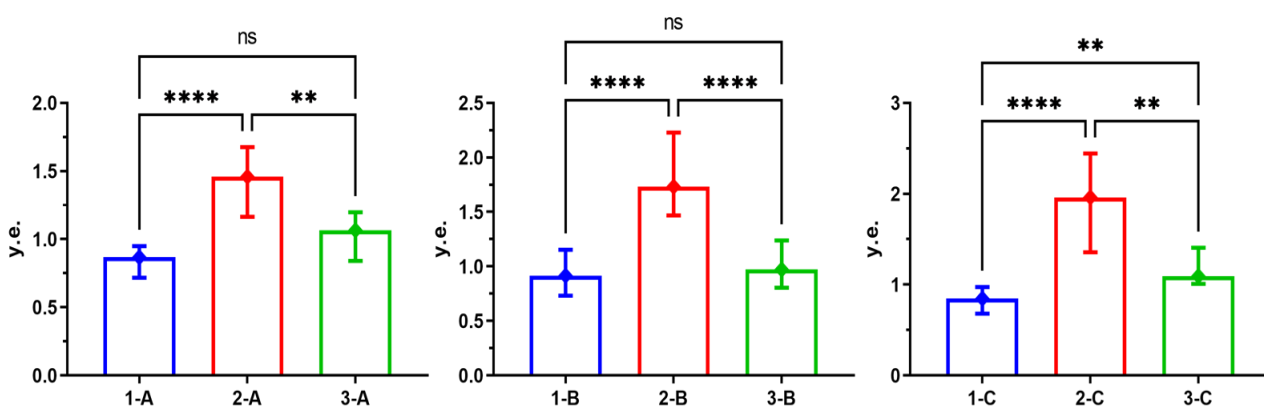


Рисунок 7 – КА сыворотки крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, у.е. (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

Таким образом, именно рост ХС-ЛПНП, с учетом крайне умеренного снижения концентрации ХС-ЛПВП (рисунок 8), внес наибольший вклад в повышение КА при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром.

В связи с видовыми особенностями липидограммы крыс (высокий уровень ЛПВП), даже легкое снижение показателя можно трактовать как выраженные проатерогенные изменения липидного обмена (W.G. Bergen, H.J. Mersmann, 2005).

Анализируя в совокупности выявленные признаки дестабилизации липидного обмена в целом можно сделать вывод об умеренном проатерогенном потенциале высококалорийной диеты обогащенной фруктозой и жиром, что в целом подтверждается данными литературы (E. Rodríguez-Correa et al., 2020; R. St-Amand et al., 2020; Ю.Г. Бирулина и др., 2020).

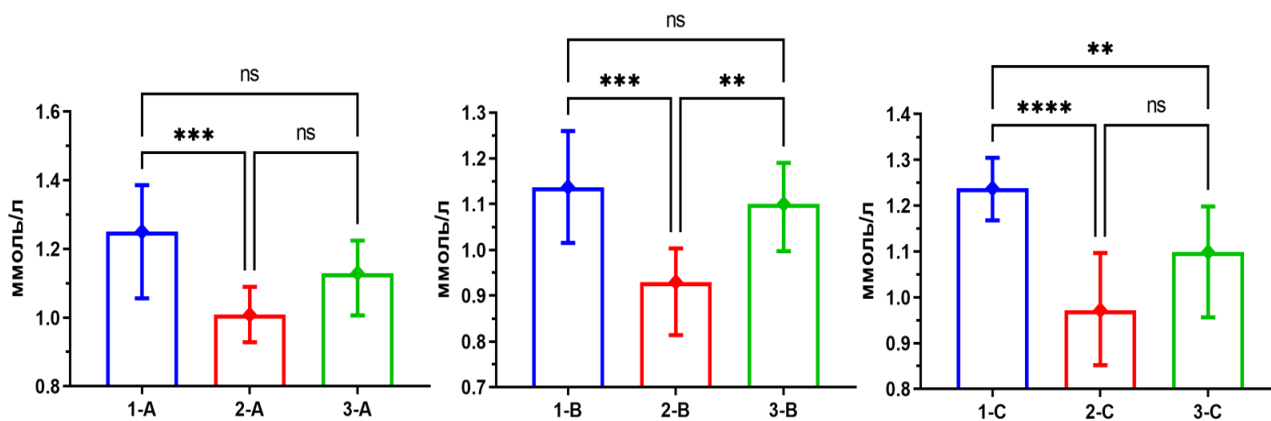


Рисунок 8 – Концентрация XС-LПВП в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, ммоль/л (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

В группе № 3 у животных на фоне применения ТЭС-терапии отсутствовали статистически значимые различия 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 XС-LПВП снизился на 12 % и КА возрос на 21,3 % ($p < 0,05$) (рисунки 6–10).

При сравнении параметров липидограммы в группе № 3 против группы № 2 ясно прослеживается, что наибольшее влияние ТЭС-терапия оказывает на XС-LПВП, КА и ОХС, а воздействие на концентрацию ТГ и XС-LПВП, выражено в гораздо меньшей степени (рисунки 6–10).

Среди показателей липидограммы в группе № 3, в отношении XС-LПВП отмечено наименьшее влияние ТЭС-терапии, только в подгруппе В (на 60-е сутки) отмечен умеренный подъем уровня XС-LПВП, по отношению к группе № 2 (рисунок 8).

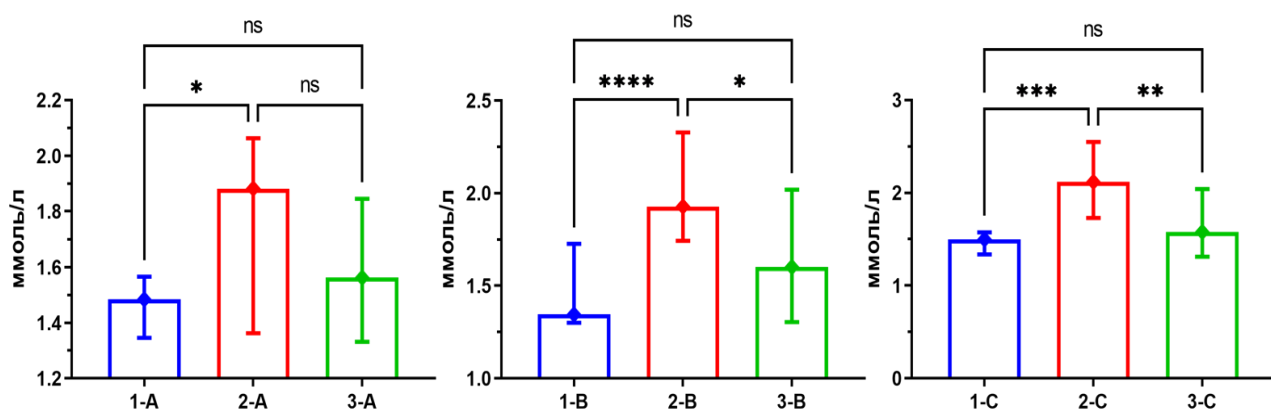


Рисунок 9 – Концентрация ОХС в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, ммоль/л (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

Центральное (андроидное) ожирение с преобладанием накопления ВЖТ, в рамках единого патогенетического континуума метаболического синдрома объединяет в себе системное вялотекущее воспаление, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, гипергликемию и дислипидемию (К. Aleksandrova, С. Egea Rodrigues, А. Floegel, W. Ahrens, 2020; S.P. Vapat et al., 2022).

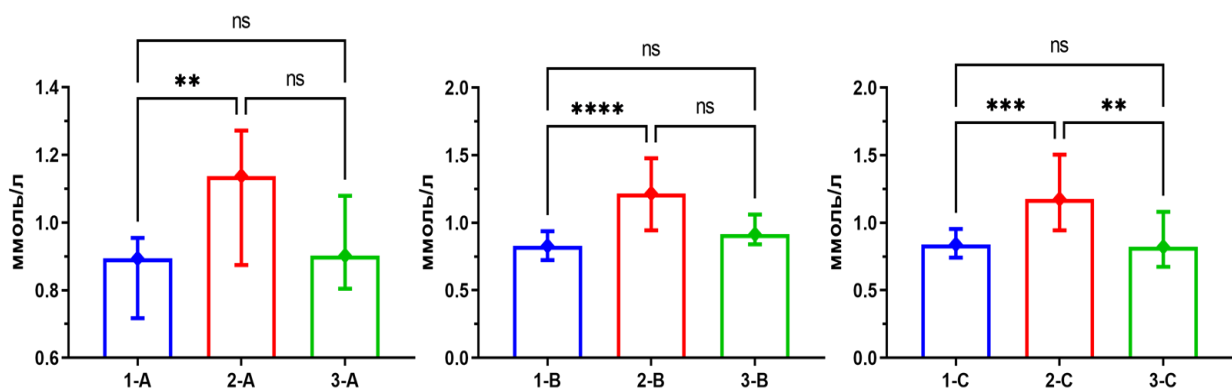


Рисунок 10 – Концентрация триглицеридов в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, ммоль / л (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

При анализе показателей цитокинового гомеостаза можно сделать заключение, что высококалорийная диета обогащенная фруктозой и жиром в течение всего периода наблюдения жестко ассоциирована с выраженным подъемом сывороточной концентрации ФНО- α (рисунок 11), при в целом весьма умеренных изменениях ИЛ-19, ИЛ-15 и β -эндорфина (рисунки 12–14).

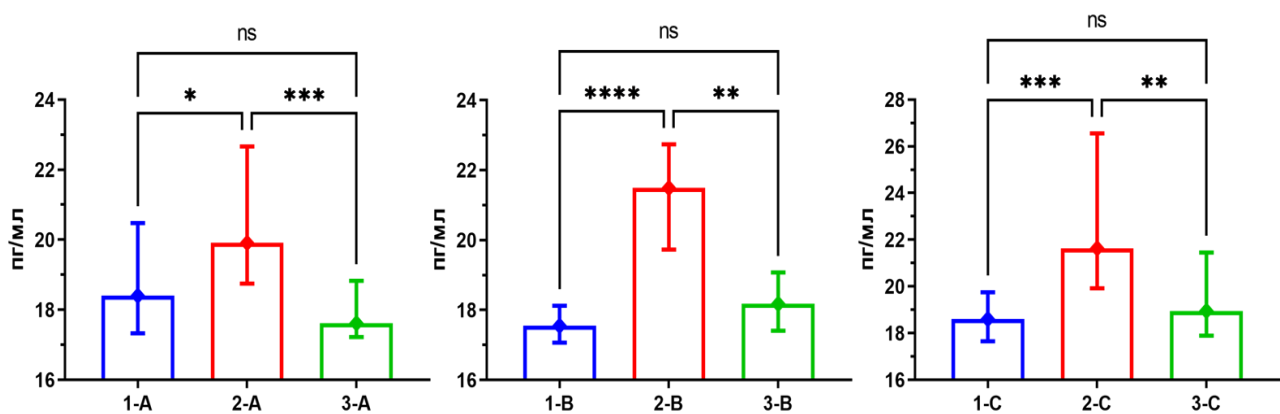


Рисунок 11 – Концентрация ФНО- α в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, пг/мл (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

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

ФНО- α является важнейшим провоспалительным цитокином, уровень которого, как считается, отражает активность системного вялотекущего воспаления, а также может служить предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (G.M. Kouli et al., 2017). ФНО- α тесно связан с развитием инсулинорезистентности, в частности ингибирует инсулиновый сигналинг и подавляет продукцию адипонектина (G.S. Notamisliligil 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 (рисунок 11). Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что ТЭС-терапия снижает активность системного вялотекущего 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 (рисунок 11).

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 (рисунок 12). По данным литературы β -эндорфин способен тормозить продукцию ФНО- α (S. Murugan, Y. Dave, A. Rakhit, D.K. Sarkar, 2017; X. He 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 (В.Н. Каркищенко, И.А. Помыткин, В.И. Скворцова, 2020).

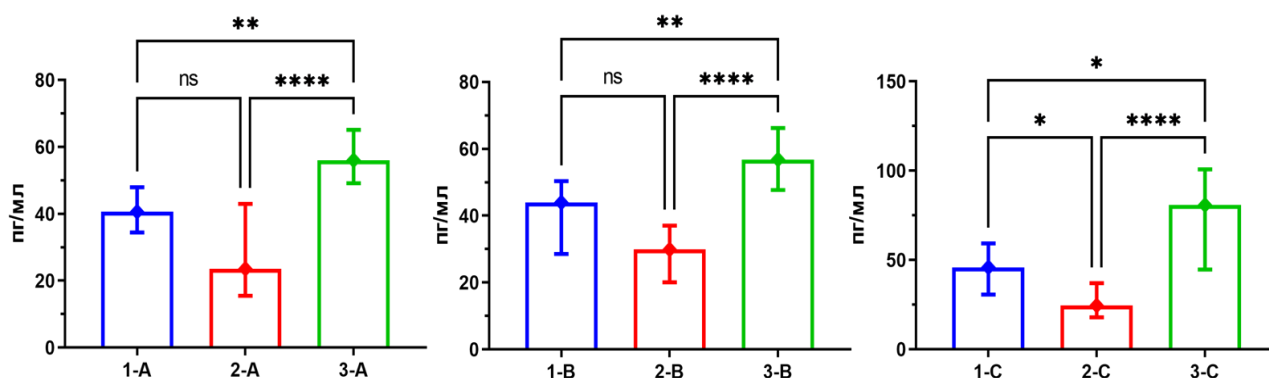


Рисунок 12 – Концентрация β -эндорфина в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, пг / мл (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

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 (В.П. Лебедев и др., 1988; В.П. Лебедев и др., 2014; С.А. Занин и др., 2017). Курсовое применение ТЭС-терапии позволяет поддерживать концентрацию β -эндорфина на уровне достаточном для нормализации цитокинового гомеостаза (А.Х. Каде и др., 2014).

В данной области существуют отдельные экспериментальные исследования, показавшие положительные эффекты tDCS в отношении уменьшения активности системного вялотекущего воспаления у крыс на фоне ожирения (de Oliveira S. et al., 2019). Однако подобных работ, посвященных оценке показателей системного вялотекущего 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. ИЛ-19 тормозит формирование атеросклеротических бляшек, путем модуляции активности макрофагов и обмена холестерина (K. Gabunia 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, растет инсулинорезистентность. При этом применение ИЛ-19 увеличивает уровень PPAR γ и адипонектина (С.N. Vrakas et al., 2018). У нокаутных по гену ИЛ-19 мышей развивается нарушение толерантности к глюкозе и снижается экспрессия GLUT4 (С. Vrakas

et al., 2019), растет инсулинорезистентность жировой ткани. При этом применение ИЛ-19 обращало вспять данные изменения (С. Vrakas et al., 2019; T. Kawai, R. Petre-Sullivan, M. Autieri, R.G. Scalia, 2021).

Большой интерес представляет, что на протяжении всего периода наблюдения применение ТЭС-терапии у животных группы № 3 ассоциировано с большим уровнем ИЛ-19, по отношению к группе № 2 (рисунок 13). Полагаясь на данные литературы о позитивном метаболическом влиянии 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 связано с поддержанием уровня ИЛ-19.

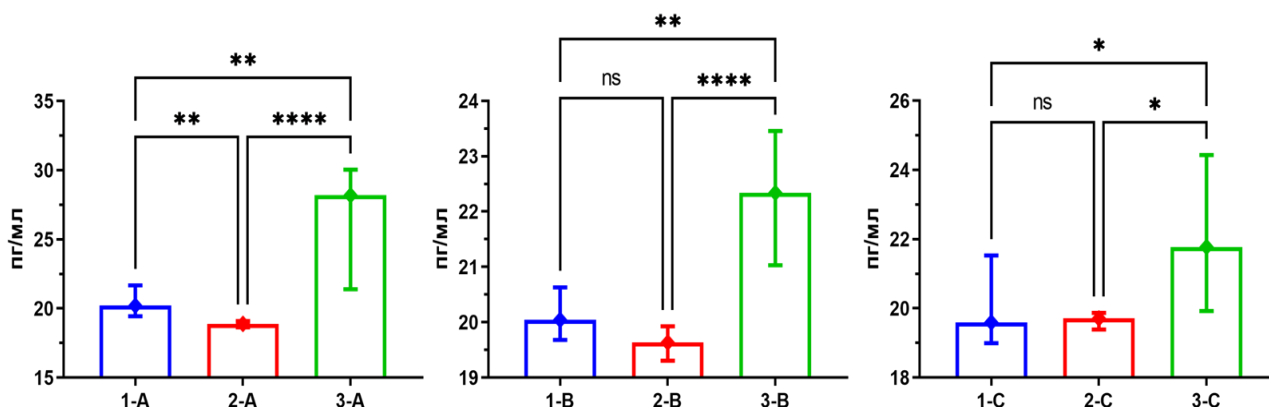


Рисунок 13 – Концентрация ИЛ-19 в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, пг/мл (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

ИЛ-15 – провоспалительный цитокин, регулятор активации и пролиферации Т-лимфоцитов и НК-клеток. Согласно данным литературы, 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 (А. Perez-Lopez et al., 2018), что может оказывать защитное воздействие в отношении СД 2 типа и ожирения (J. Ye, 2015). По данным настоящего исследования уровень ИЛ-15 среди изучаемых показателей подвергался изменениям в наименьшей степени. На фоне ТЭС-терапии у крыс группы № 3 по уровню ИЛ-15 не отмечено статистически значимых отличий ($p > 0,05$), по отношению к группе № 1 (рисунок 14).

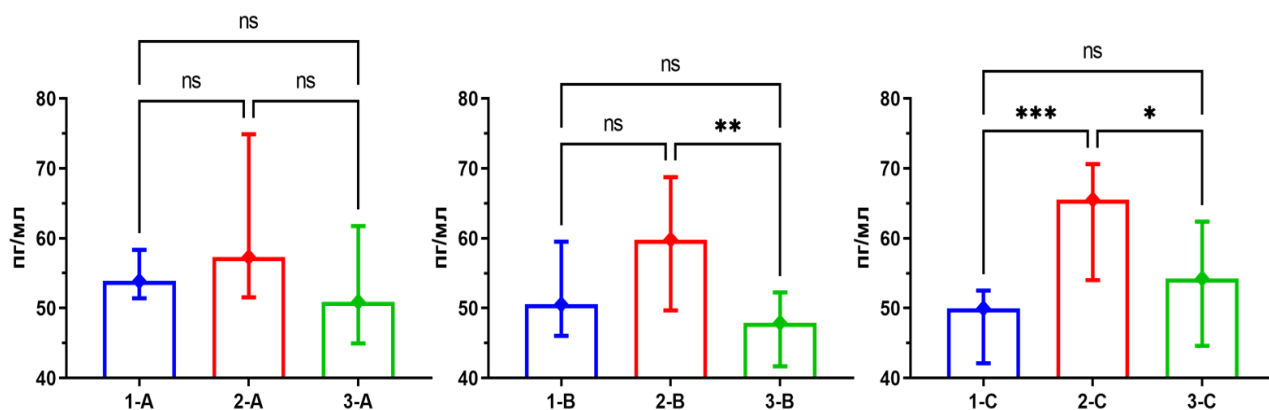


Рисунок 14 – Концентрация ИЛ-15 в сыворотке крови крыс в группах № 1-№ 3 на 30-е, 60-е и 90-е сутки исследования, пг/мл (критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

У крыс группы № 2 на 90-е сутки исследования отмечалось повышение уровня ИЛ-15, по отношению к группам № 1 и № 3 (рисунок 14). Так как ИЛ-15 обладает также выраженными проатерогенными свойствами (L. Guo et al., 2020), его рост на фоне дестабилизации параметров липидограммы в группе № 2 можно трактовать в пользу проатерогенных изменений цитокинового гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высококалорийная диета обогащенная 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, процентного содержания ВЖТ, дестабилизация параметров углеводного и липидного обмена, а также изменения цитокинового гомеостаза отражающие 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, об гиперинсулинемии косвенно свидетельствует рост концентрации С-пептида. Дестабилизация параметров липидного обмена преимущественно проявляется в виде роста сывороточной концентрации ХС-ЛПНП, КА, ОХС, ТГ, 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 и процентного содержания ВЖТ. Отмечается также заметная нормализация исследуемых параметров углеводного и липидного обмена, снижение активности вялотекущего воспаления на фоне роста 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 гиполипидемический 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении механизмов лечебного эффекта транскраниальной электростимуляции при алиментарном ожирении и сопутствующих ему метаболических расстройствах, разработке новых и оптимизации существующих режимов электростимуляции, уточнении показаний к применению, в особенности в сочетании с методами медикаментозной терапии и хирургического лечения ожирения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*1. Адипонектин как основной представитель адипокинов: роль в патологии, возможности ТЭС-терапии / С. А. Занин, Е. А. Чабанец, **А. Х. Каде** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17. – № 4. – С. 455–461.

*2. Дисфункция жировой ткани (адипозопатия) как основной механизм метаболического синдрома / **А. Х. Каде**, Е. А. Чабанец, С. А. Занин, П. П. Поляков // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91. – № 1(539). – С. 27–36.

*3. Влияние транскраниальной электростимуляции на состояние углеводного обмена на фоне диеты, обогащенной фруктозой и жиром / Е. А. Чабанец, **А. Х. Каде**, Т. В. Гайворонская [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3. – С. 54. – DOI 10.17513/spno.32592.

*4. Эффекты транскраниальной электростимуляции на системное воспаление при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром / Е. А. Чабанец, **А. Х. Каде**, О. В. Цымбалов [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16. – № 2. – С. 87–94.

*5. Антиатерогенный потенциал транскраниальной электростимуляции при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром: экспериментальное рандомизированное исследование / Е. А. Чабанец, **А. Х. Каде**, А. И. Трофименко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30. – № 3. – С. 65–75.

6. Транскраниальная электротерапия импульсным током нормализует концентрацию фруктозамина у крыс на фоне диеты, обогащенной фруктозой и жиром / Е. А. Чабанец, С. А. Занин, **А. Х. Каде**, А. И. Трофименко // VII Съезд биофизиков России : Сборник научных трудов. В 2-х томах, Краснодар, 17–23 апреля 2023 года. Том 2. – Краснодар : Кубанский государственный технологический университет, 2023. – С. 285–286.

7. ТЭС-терапия предотвращает увеличение индекса массы тела и сывороточной концентрации фруктозамина при обесогенной диете / Е. А. Чабанец, **А. Х. Каде**, С. А. Занин, А. И. Трофименко // Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ТЭС-терапии 2023», посвященная 90-летию д.м.н., профессора В.П. Лебедева : Сборник научных трудов. Санкт-Петербург, 2023. – С. 30–31.

8. Transcranial pulsed current stimulation normalizes the concentration of fructosamine in rats on a fructose and fat enriched diet / Е. А. Chabanetc, S. A. Zanin, **A. Kh. Kade**, A. I. Trofimenko // Biophysical Reviews. – 2023. – S. 9.734.

* – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЖТ – Висцеральная жировая ткань

ИЛ – Интерлейкин

ИМТ – Индекс массы тела

КА – Коэффициент атерогенности

ОХС – Общий холестерин

СД 2 типа – Сахарный диабет 2 типа

ТГ – Триглицериды

ТЭС – Транскраниальная электростимуляция

ФНО- α – Фактор некроза опухоли- α

ХС-ЛПВП – Холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – Холестерин липопротеинов низкой плотности

GLUT4 – Glucose transporter type 4

NF- $\kappa\beta$ – Nuclear factor kappa-B

PPAR γ – Peroxisome proliferator-activated receptor γ

RAGE – Receptor for advanced glycation endproducts

tACS – Transcranial alternating current stimulation

tDCS – Transcranial direct current stimulation

tPCS – Transcranial pulsed current stimulation