

ЭФФЕКТЫ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ, ОБОГАЩЕННОЙ ФРУКТОЗОЙ И ЖИРОМ

Елена Алексеевна Чабанец¹, Азамат Халидович Каде²,
Олег Владимирович Цымбалов³, Артем Иванович Трофименко⁴,
Герман Геннадьевич Ким⁵

^{1,2,3,4}Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

⁴Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

⁵Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹chabanets@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4021-405X>

²akh_kade@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

³tsimbal_ov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

⁴artemtrofimenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

⁵kim_06011998_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7621-4019>

Аннотация. Цель – изучить влияние в эксперименте у крыс транскраниальной электростимуляции-терапии на показатели в динамике системного воспаления и процентное содержание висцеральной жировой ткани при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром. В исследовании задействовано 180 самцов белых нелинейных крыс, рандомно по 60 особей, распределенных на три группы: группа 1 – стандартный рацион; группа 2 – диета, обогащенная фруктозой и жиром; группа 3 – диета, обогащенная фруктозой и жиром, и проведение транскраниальной электростимуляции-терапии. В сыворотке крови определяли концентрацию фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-15, интерлейкина-19. Измеряли процентное содержание висцеральной жировой ткани по отношению к массе тела. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение транскраниальной электростимуляции на фоне диеты, обогащенной фруктозой и жиром, сопровождается снижением процентного содержания висцеральной жировой ткани, сывороточной концентрации фактора некроза опухоли- α и ростом уровня интерлейкина-19, по сравнению с крысами группы 2, находящимися на той же диете, но без сеансов электростимуляции. Обращает на себя внимание, что по мере увеличения продолжительности исследования в группе 2 уровень интерлейкина-19 в сыворотке крови возрастает, в то же время в группе 3 наблюдается обратная тенденция. Выявлена обратная зависимость между предиктивными переменными транскраниальной электростимуляции, интерлейкина-19 с переменной фактора некроза опухоли- α . Полученные данные также могут свидетельствовать в пользу того, что в случае высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс интерлейкин-15 нельзя однозначно рассматривать в качестве ключевого фактора, ассоциированного со снижением содержания висцеральной жировой ткани.

Ключевые слова: транскраниальная электростимуляция, ток Лебедева, системное воспаление, висцеральная жировая ткань, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-15, интерлейкин-19, обогащенная фруктозой и жиром диета

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Чабанец Е. А., Каде А. Х., Цымбалов О. В., Трофименко А. И., Ким Г. Г. Эффекты транскраниальной электростимуляции на системное воспаление при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 87–94. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-87-94.

Original article

EFFECTS OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL THERAPY ON SYSTEMIC INFLAMMATION IN A HIGH-FAT FRUCTOSE DIET

Elena A. Chabanets¹, Azamat Kh. Kade², Oleg V. Tsymbalov³, Artem I. Trofimenko⁴, German G. Kim⁵^{1,2,3,4}Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia⁴Research Institute – S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia⁵St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia¹chabanets@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4021-405X>²akh_kade@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>³tsimbal_ov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>⁴artemtrofimenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>⁵kim_06011998_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7621-4019>

Abstract. The study aims to conduct a transcranial electrical stimulation therapy trial in rats influencing the indicators of systemic inflammation dynamics and the percentage content of visceral adipose tissue in a high-fat fructose diet. The study included 180 male outbred rats, which were randomly distributed into three groups: the first group had a standard diet; the second group received the high-fat fructose diet; and the third group received both transcranial electrical stimulation therapy and the high-fat fructose diet. Tumor necrosis factor- α , interleukin-15, and interleukin-19 concentrations were measured in blood serum. The percentage of visceral adipose tissue in relation to body weight was calculated. The percentage content of visceral adipose tissue and serum concentration of tumor necrosis factor- α were lower, and interleukin-19 was higher in rats that received transcranial electrical stimulation with a high-fat fructose diet in comparison to the second group, which did not undergo the stimulation. Interleukin-19 level in the blood serum of rats in the second group grew as the trial progressed, whereas the opposite occurred in the third group. There was an inverse relation between the predictive variables of transcranial electrical stimulation, interleukin-19, and the variable of tumor necrosis factor- α . The data obtained in the experiment may also indicate that interleukin-15 cannot be unequivocally considered as a key factor associated with a decrease in visceral adipose tissue content when introducing a high fructose and animal-based saturated fat diet to rats.

Keywords: transcranial electrical stimulation, Lebedev's current, systemic inflammation, visceral adipose tissue, tumor necrosis factor- α , interleukin-15, interleukin-19, high-fat fructose diet

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Chabanets E.A., Kade A.Kh., Tsymbalov O.V., Trofimenko A.I., Kim G.G. Effects of transcranial electrical therapy on systemic inflammation in a high-fat fructose diet. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2023;16(2):87–94. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-87-94.

ВВЕДЕНИЕ

Достижения бурно развивающейся пищевой промышленности XX и начала XXI вв., внедряемые крупными транснациональными компаниями, насытили рынок доступными по цене, вкусными и высококалорийными пищевыми продуктами глубокой переработки с высоким содержанием сахара, фруктозы и насыщенных жиров, а также заложили основы рациона питания современного человека – так называемой «западной диеты» [1].

Во многих исследованиях показано наличие положительной причинной связи между широким распространением «западной диеты» и ростом частоты ряда социально значимых заболеваний [2]. Считается, что развивающееся у приверженцев «западной диеты» хроническое системное воспаление (low-grade inflammation), запускает единый патогенетический континуум для развития и прогрессирования ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности и сахарного диабета II типа, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также некоторых видов злокачественных новообразований [3].

Основополагающее значение в лечении данной категории пациентов занимают немедикаментозные методы – диета и дозированная физическая активность [4]. Однако существует проблема низкой мотивации пациентов с нерациональным питанием и ассоциированными заболеваниями к коррекции образа жизни [5, 6], чем обуславливается 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) в отношении уменьшения активности неспецифического «low grade»-воспаления у крыс на фоне ожирения [7].

Однако подобных работ, посвященных оценке показателей системного «low-grade»-воспаления и содержания висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в динамике при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, с применением методов транс-

краниальной электротерапии импульсным током (tPCS) и родственной ему транскраниальной электротерапии переменным током (tACS) в доступной нам литературе не найдено.

Российскими учеными проведено значительное количество исследований по коррекции нейроиммунноэндокринных нарушений и патологических процессов с применением транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) [8], в том числе ассоциированных с патогенетическими механизмами ожирения и сахарного диабета II типа [9].

В связи с указанными данными актуально исследование воздействия ТЭС-терапии на показатели хронического системного «low-grade»-воспаления и содержание ВЖТ у крыс при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром (HFFD – high-fat fructose diet), которая, по данным литературы, воссоздает основные эффекты «западной диеты» [10, 11].

Цель – изучить влияние транскраниальной электростимуляции на показатели системного воспаления и процентное содержание висцеральной жировой ткани в динамике при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, в эксперименте у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе вивария Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России и получило одобрение независимого этического комитета (протокол № 94 от 10.11.2020). В исследовании задействовано 180 белых нелинейных самцов крыс массой 200–250 г. Содержание животных осуществляли в индивидуально-вентилируемых пластиковых клетках с древесной стружкой, плотность размещения 350 см² на одно животное в условиях 12-часового режима день/ночь, температуре 23 °С, влажности 65 % и неограниченным доступом к корму и воде.

Животные рандомно по 60 особей распределены на три группы: группа 1 – стандартный рацион; группа 2 – диета, обогащенная фруктозой и жиром; группа 3 – диета, обогащенная фруктозой и жиром, и проведение ТЭС-терапии. В каждой группе проведена разбивка на три подгруппы по 20 крыс в каждой по срокам эвтаназии и забору материала: А – на 30-е сутки исследования, В – на 60-е сутки, С – на 90-е сутки.

Рандомизацию животных выполнили с использованием функции = RAND в Microsoft Excel. Распределение животных на группы и анализ результатов проведен авторами без введения в рабочую группу дополнительных лиц.

В исследование не включали животных с признаками воспаления в зоне имплантации подкожных электродов, заболеваний и травм.

За две недели до начала эксперимента у всех включенных в исследование крыс выполнили установку титановых электродов для электростимуляции [12]. Процедуру проводили под наркозом: телазол 20 мг/кг (Zoetis Inc., Испания) и ксила 5 мг/кг (Interchemie, Нидерланды) внутримышечно.

Стандартный рацион у животных группы 1 включал гранулированный корм с общей калорийностью 3 000 ккал/кг, долей белка 19,5 % (ООО «Микс Лайн», Россия).

Диета, обогащенная фруктозой и жиром (группы 2 и 3) включала гранулированный корм с добавкой по весу 8 % казеина (для выравнивания с группой 1 по содержанию белка), 15 % фруктозы и 17 % лярда, общей калорийностью 4 170 ккал/кг, дополнительно питьевая вода была заменена на 20 %-й раствор фруктозы [10, 11].

Для проведения ТЭС-терапии использовали аппарат «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», Россия) со следующими параметрами: биполярный импульсный режим, импульсы длительностью 3,75 ± 0,25 мс, сила тока 0,6 мА, частота тока 70 Гц, продолжительность сеанса 30 мин, частота 1 раз в сутки, ежедневно [12].

В группах 1 и 2 электроды крыс также подключали к выходам электростимулятора, но в ходе идентичной по продолжительности и частоте проведения процедуры аппарат «ТРАНСАИР-03» был выключен.

За 16 часов до каждой контрольной точки кормление крыс прекращали, раствор фруктозы меняли на питьевую воду, при этом доступ к воде оставляли свободным. Проводили взвешивание и животных вводили в наркоз. После торакотомии кровь из правого предсердия набирали одноразовым стерильным шприцем. Затем проводили эвтаназию крыс путем смещения шейных позвонков, секцию с последующим определением массы висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Содержание ВЖТ определяли как процентное отношение суммы параренального (левая почка) и эпидидимального (левый семенник) жира к массе тела [13].

Основной исход исследования – уровень фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-15 (ИЛ-15), интерлейкина-19 (ИЛ-19) в сыворотке крови и процентное содержание ВЖТ.

Определение показателей проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ИЛ-15 (SEA061Ra), ИЛ-19 (SEB190Ra) и ФНО-α (SEA133Ra), строго в соответствии с протоколами, рекомендуемыми производителем (Cloud-Clone Corp., КНР). В работе использовали микропланшетный спектрофотометр Filter Max F5 (Molecular Devices, США) и микропланшетный вошер Hydro Flex M8/2 Ch.8-игольный (Tecan, Австрия).

Статистическую обработку результатов исследования провели с использованием Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США), GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США) и Statistica 13.3 (StatSoft, США). Проверка распределения полученных результатов проведена с помощью критериев Шапиро – Уилка и Д’Агостино – Пирсона. В связи с отклонением данных от нормального закона распределения для описательной статистики использовали медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q1–Q3). Межгрупповые различия описали с использованием процентной разницы, а внутригрупповые – процентного изменения. В ходе межгруппового сравнения трех и более независимых групп использовали критерий Краскелла – Уоллиса. Далее для парного сравнения групп применяли тест post-hoc Данна. Множественный линейный регрессионный анализ применяли для поиска и оценки взаимосвязи между предикторными переменными и концентрацией ФНО-α. Нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий отклоняли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Межгрупповой анализ показателей на 30-е сутки наблюдения

В группе 3А по отношению к группе 1А выявлено, что концентрация ИЛ-19 выше на 33,1 % ($p < 0,05$), ВЖТ выше на 40,0 % ($p < 0,05$), по содержанию ФНО- α и ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ($p > 0,05$) (табл. 1). В группе 2А по отношению к группе 1А выявлено, что концентрация ФНО- α выше

на 7,9 % ($p < 0,05$), ВЖТ выше на 55,1 % ($p < 0,05$), ИЛ-19 ниже на 6,7 % ($p < 0,05$), по содержанию ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ($p > 0,05$) (табл. 1). В группе 3А по отношению к группе 2А выявлено, что концентрация ФНО- α ниже на 12,3 % ($p < 0,05$), ИЛ-19 выше на 39,5 % ($p < 0,05$), по содержанию ВЖТ и уровню ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Процентное содержание висцеральной жировой ткани и концентрация цитокинов в сыворотке крови крыс на 30-е сутки исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФНО- α , пг/мл	18,40 (17,33–20,48)	19,91 (18,75–22,66)	17,61 (17,22–18,83)
	KW = 15,72, $p = 0,0004$; $p_{1-2} = 0,0281$; $p_{1-3} = 0,5863$; $p_{2-3} = 0,0003$		
ИЛ-15, пг/мл	53,90 (51,41–58,33)	57,33 (51,55–74,90)	50,91 (44,96–61,76)
	KW = 5,059, $p = 0,0797$; $p_{1-2} = 0,2927$; $p_{1-3} > 0,9999$; $p_{2-3} = 0,0957$		
ИЛ-19, пг/мл	20,20 (19,43–21,67)	18,89 (18,64–19,10)	28,20 (21,40–30,05)
	KW = 39,15, $p < 0,0001$; $p_{1-2} = 0,0038$; $p_{1-3} = 0,0073$; $p_{2-3} < 0,0001$		
ВЖТ, %	0,46 (0,43–0,50)	0,81 (0,67–0,98)	0,69 (0,46–0,92)
	KW = 25,94, $p < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,0049$; $p_{2-3} = 0,1768$		

Примечание: при $p < 0,05$ принимали альтернативную гипотезу о наличии статистически значимых межгрупповых различий; при $p > 0,05$ принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

Таким образом, на 30-е сутки HFFD в группах 2 и 3 отмечено умеренное повышение процентного содержания ВЖТ, по сравнению с группой 1, что в целом согласуется с данными литературы [14, 15]. В группе 3 растет сывороточная концентрация ФНО- α и снижается уровень ИЛ-19, по сравнению с группой 2. При этом ФНО- α является важнейшим провоспалительным цитокином, уровень которого, как считается, имеет прямую зависимость от активности хронического системного «low-grade»-воспаления, содержания ВЖТ и может служить предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [15, 16]. В свою очередь, ИЛ-19 является положительным регулятором метаболической активности адипоцитов и уменьшает инсулинорезистентность [17].

Обращает на себя внимание отсутствие различий между группами 2 и 3 по содержанию ИЛ-15 и ВЖТ, хотя ИЛ-15 и является провоспалительным цитоки-

ном, в настоящее время его преимущественно рассматривают как фактор, ассоциированный со снижением содержания ВЖТ [18].

Межгрупповой анализ показателей на 60-е сутки наблюдения

В группе 3В по отношению к группе 1В выявлено, что концентрация ИЛ-19 выше на 10,9 % ($p < 0,05$), по содержанию ВЖТ, ФНО- α и ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ($p > 0,05$) (табл. 2). В группе 2В по отношению к группе 1В выявлено, что концентрация ФНО- α выше на 20,2 % ($p < 0,05$), по содержанию ВЖТ, ИЛ-19 и ИЛ-15 – без статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 2). В группе 3В по отношению к группе 2В выявлено, что концентрация ФНО- α ниже на 16,7 % ($p < 0,05$), ИЛ-19 выше на 12,9 % ($p < 0,05$), ИЛ-15 ниже на 22,1 % ($p < 0,05$) и содержание ВЖТ ниже на 32,7 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Процентное содержание висцеральной жировой ткани и концентрация цитокинов в сыворотке крови крыс на 60-е сутки исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФНО- α , пг/мл	17,55 (17,07–18,12)	21,49 (19,73–22,74)	18,18 (17,41–19,07)
	KW = 23,40, $p < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,2982$; $p_{2-3} = 0,0055$		
ИЛ-15, пг/мл	50,55 (46,05–59,50)	59,83 (49,70–68,77)	47,92 (41,70–52,26)
	KW = 9,620, $p = 0,0081$; $p_{1-2} = 0,2148$; $p_{1-3} = 0,5957$; $p_{2-3} = 0,0061$		
ИЛ-19, пг/мл	20,04 (19,68–20,63)	19,64 (19,31–19,93)	22,34 (21,03–23,46)
	KW = 27,89, $p < 0,0001$; $p_{1-2} = 0,0979$; $p_{1-3} = 0,0055$; $p_{2-3} < 0,0001$		

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ВЖТ, %	0,73 (0,65–0,94)	0,89 (0,72–0,95)	0,64 (0,54–0,74)
	KW = 13,42, p = 0,0012; p ₁₋₂ = 0,3610; p ₁₋₃ = 0,1080; p ₂₋₃ = 0,0008		

Примечание: при p < 0,05 принимали альтернативную гипотезу о наличии статистически значимых межгрупповых различий; при p > 0,05 принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

На 60-е сутки HFFD тенденция в отношении ВЖТ сохраняется. При этом в группе 3 содержание ВЖТ ниже, чем в группе 2. Выявленные изменения могут указывать на положительное влияние ТЭС-терапии в отношении висцерального ожирения. В пользу чего может свидетельствовать то, что в группе 3 уровень ФНО-α не отличается от группы 1 (контроль) и уровень ИЛ-19 остается выше, чем в группе 2. Обращает на себя внимание, что в группе 2 уровень ИЛ-15 выше, чем в группе 3. Умеренный рост концентрации ИЛ-15 в группе 2, по отношению к группам 1 и 3 может свидетельствовать в пользу развития провоспалительных и проатерогенных изменений в сосудистой стенке [19].

Межгрупповой анализ показателей на 90-е сутки наблюдения

В группе 3С по отношению к группе 1С выявлено, что концентрация ИЛ-19 выше на 10,5 % (p < 0,05)

и содержание ВЖТ выше на 29,1 % (p < 0,05), по уровню ФНО-α и ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено (p > 0,05) (табл. 3). В группе 2С по отношению к группе 1С выявлено, что концентрация ФНО-α выше на 15,1 % (p < 0,05), ИЛ-15 выше на 27,0 % (p < 0,05) и содержание ВЖТ выше на 90,1 % (p < 0,05), по уровню ИЛ-19 статистически значимых различий не отмечено (p > 0,05) (табл. 3). В группе 3С по отношению к группе 2С выявлено, что концентрация ФНО-α ниже на 13,2 % (p < 0,05), ИЛ-15 ниже на 19,9 % (p < 0,05), ИЛ-19 выше на 9,9 % (p < 0,05) и содержание ВЖТ ниже на 65,3 % (p < 0,05) (табл. 3).

Таблица 3

Процентное содержание висцеральной жировой ткани и концентрация цитокинов в сыворотке крови крыс на 90-е сутки исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФНО-α, пг/мл	18,60 (17,65–19,76)	21,63 (19,92–26,56)	18,96 (17,89–21,45)
	KW = 17,63, p = 0,0001; p ₁₋₂ = 0,0002; p ₁₋₃ > 0,9999; p ₂₋₃ = 0,0045		
ИЛ-15, пг/мл	49,98 (42,13–52,53)	65,55 (54,00–70,62)	54,23 (44,61–62,39)
	KW = 15,47, p = 0,0004; p ₁₋₂ = 0,0003; p ₁₋₃ = 0,4348; p ₂₋₃ = 0,0446		
ИЛ-19, пг/мл	19,59 (19,00–21,53)	19,71 (19,39–19,87)	21,77 (19,93–24,43)
	KW = 9,817, p = 0,0074; p ₁₋₂ > 0,9999; p ₁₋₃ = 0,0312; p ₂₋₃ = 0,0134		
ВЖТ, %	0,50 (0,35–0,58)	1,32 (1,13–1,70)	0,67 (0,58–0,73)
	KW = 47,82, p < 0,0001; p ₁₋₂ < 0,0001; p ₁₋₃ = 0,0061; p ₂₋₃ = 0,0004		

Примечание: при p < 0,05 принимали альтернативную гипотезу о наличии статистически значимых межгрупповых различий; при p > 0,05 принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

На 90-е сутки HFFD тенденция в отношении содержания ВЖТ также сохраняется. Выявленные изменения могут свидетельствовать о положительном влиянии длительного применения ТЭС-терапии в отношении висцерального ожирения. На это косвенно указывает то, что в группе 3 уровень ФНО-α также не отличается от группы 1 (контроль), и уровень ИЛ-19 остается также выше, чем в группе 2. Наблюдаемый стойкий умеренный рост концентрации ИЛ-15 в группе 2 по отношению к группам 1 и 3 косвенно подтверждает развитие провоспалительных и проатерогенных изменений в сосудистой стенке [19].

Внутригрупповой анализ показателей за период наблюдения

При анализе процентного содержания ВЖТ (A vs C) выявлен статистически значимый рост по-

казателя в группе 2 на 62,9 % (p < 0,05). В группах 1 и 3 статистически значимых изменений не отмечено (p > 0,05) (табл. 4). Отсутствие прироста содержания ВЖТ в группе 3 за период исследования указывает в пользу наличия положительного влияния длительного применения ТЭС-терапии в отношении висцерального ожирения на фоне диеты HFFD.

При анализе содержания ИЛ-19 (A vs C) выявлен статистически значимый рост показателя в группе 2 на 4,3 % (p < 0,05) и снижение на 28,2 % (p < 0,05) в группе 3. В группе 1 статистически значимых изменений ИЛ-19 не отмечено (p > 0,05) (табл. 4). Выявленная долгосрочная тенденция косвенно указывает на прогрессирование хронического системного «low-grade»-воспаления на фоне HFFD в группе 2, несмотря на выраженную противовоспалительную ак-

тивность и протекторные в отношении инсулинорезистентности и стеатогепатоза свойства, умеренное повышение ИЛ-19 характерно также для хронических воспалительных заболеваний [20].

При анализе содержания ИЛ-15 и ФНО-α статистически значимых изменений показателей не отмечено ни в одной из исследованных групп ($p > 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Внутригрупповой анализ процентного содержания висцеральной жировой ткани и концентрации цитокинов в сыворотке крови крыс за период исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФНО-α, пг/мл	KW = 6,020 p = 0,0493 p _{A-B} = 0,1054 p _{A-C} > 0,9999	KW = 3,445 p = 0,1786 p _{A-B} = 0,1376 p _{A-C} = 0,0290	KW = 4,763 p = 0,0924 p _{A-B} = 0,5155 p _{A-C} = 0,0582
ИЛ-15, пг/мл	KW = 4,753 p = 0,0929 p _{A-B} = 0,3785 p _{A-C} = 0,0610	KW = 1,743 p = 0,4183 p _{A-B} = 0,4712 p _{A-C} > 0,9999	KW = 4,301 p = 0,1164 p _{A-B} = 0,1675 p _{A-C} > 0,9999
ИЛ-19, пг/мл	KW = 1,658 p = 0,4365 p _{A-B} > 0,9999 p _{A-C} = 0,4364	KW = 24,60 p < 0,0001 p _{A-B} = 0,0002 p _{A-C} < 0,0001	KW = 6,642 p = 0,0361 p _{A-B} = 0,0948 p _{A-C} = 0,0313
ВЖТ, %	KW = 24,94 p < 0,0001 p _{A-B} < 0,0001 p _{A-C} > 0,9999	KW = 29,06 p < 0,0001 p _{A-B} > 0,9999 p _{A-C} < 0,0001	KW = 0,5195 p = 0,7712 p _{A-B} = 0,9540 p _{A-C} > 0,9999

Примечание: при $p < 0,05$ принимали альтернативную гипотезу о наличии статистически значимых межгрупповых различий; при $p > 0,05$ принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий; А, В, С – подгруппы по срокам эвтаназии и забору материала на 30, 60 и 90-е сутки соответственно.

Множественный линейный регрессионный анализ

В ходе множественного линейного регрессионного анализа по переменной концентрации ФНО-α показана статистическая значимость ($p < 0,05$) в отношении умеренного вклада угловых коэффициентов регрессии предиктивных переменных концентрации ИЛ-19, диеты, ТЭС-терапии и срока наблюдения (табл. 5).

Положительные значения угловых коэффициентов регрессии предиктивных переменных диеты и срока наблюдения показывают наличие прямой связи с переменной концентрации ФНО-α (табл. 5), что находит подтверждение в приведенных ранее данных (табл. 1–3).

Таблица 5

Множественный линейный регрессионный анализ зависимости сывороточной концентрации ФНО-α от процентного содержания висцеральной жировой ткани, концентрации ИЛ-15 и ИЛ-19, диеты, применения ТЭС-терапии, срок наблюдения

Показатель	β	SE	95 % ДИ	t	p
ВЖТ, %	-0,055	0,735	-1,506–1,397	0,074	0,9410
ИЛ-15	0,023	0,017	-0,011–0,057	1,330	0,1854
ИЛ-19	-0,168	0,060	-0,287–-0,048	2,781	0,0060
Диета	2,710	0,574	1,577–3,843	4,722	< 0,0001
ТЭС-терапия	-1,715	0,619	-2,938–-0,493	2,770	0,0062
Срок наблюдения	0,540	0,234	0,077–1,003	2,302	0,0225

Примечание: β – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка среднего; 95 % ДИ – доверительный интервал; t – значение T статистики; при $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу о равенстве коэффициента регрессии нулю.

Отрицательные значения угловых коэффициентов регрессии предиктивных переменных ТЭС-терапии и ИЛ-19 указывают на наличие обратной связи с переменной концентрации ФНО- α (табл. 5), что также подтверждается приведенными ранее данными (табл. 1–3). Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимости ($p > 0,05$) в отношении вклада угловых коэффициентов регрессии предиктивных переменных процентного содержания ВЖТ и ИЛ-15 (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение транскраниальной электростимуляции на фоне диеты, обогащенной фруктозой и жиром, сопровождается снижением процентного содержания висцеральной жировой ткани, сывороточной концентрации ФНО- α и ростом уровня ИЛ-19, по сравнению с крысами группы 2 находящи-

мися на той же диете, но без сеансов электростимуляции. Обращает на себя внимание, что по мере увеличения продолжительности исследования в группе 2 уровень интерлейкина-19 в сыворотке крови возрастает, в то же время в группе 3 наблюдается обратная тенденция. Выявлена обратная зависимость между предиктивными переменными ТЭС-терапии, интерлейкина-19 с переменной фактора некроза опухоли- α . Полученные данные также могут свидетельствовать в пользу того, что в случае HFFD в эксперименте у крыс ИЛ-15 нельзя однозначно рассматривать в качестве ключевого фактора, ассоциированного со снижением содержания ВЖТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cordain L., Eaton S.B., Sebastian A. et al. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341–354.
2. Kopp W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2221–2236.
3. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity.* 2019;51(5):794–811.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 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. *Circulation.* 2019;140(11):e596–e646.
5. Sotos-Prieto M., Bhupathiraju S.N., Mattei J. et al. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. *Circulation.* 2015;132(23):2212–2219.
6. Stonerock G.L., Blumenthal J.A. Role of counseling to promote adherence in healthy lifestyle medicine: strategies to improve exercise adherence and enhance physical activity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(5):455–462.
7. De Oliveira C., de Freitas J.S., Macedo I.C. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. *Neuropeptides.* 2019;73:1–10.
8. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В. и др. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 58.
9. Токарева С.В., Прилепа С.А., Купеев Р.В. Перспективы применения транскраниальной электростимуляции в лечении сахарного диабета 2 ст. с ожирением: краткое сообщение // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. Т. 15, № 2. С. 6–9. DOI 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1.
10. Mazzoli A., Spagnuolo M.S., Gatto C. et al. Adipose tissue and brain metabolic responses to western diet – Is there a similarity between the two? *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):786.
11. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е. и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты // Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 4. С. 14–20. DOI 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
12. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И. и др. Эффективность ТЭС-терапии для купирования тревогоподобного поведения и моторных нарушений у крыс с экспериментальной моделью паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 9. С. 91–96. DOI 10.17116/jnevro201911909191.

REFERENCES

1. Cordain L., Eaton S.B., Sebastian A. et al. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341–354.
2. Kopp W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2221–2236.
3. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity.* 2019;51(5):794–811.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 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. *Circulation.* 2019;140(11):e596–e646.
5. Sotos-Prieto M., Bhupathiraju S.N., Mattei J. et al. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. *Circulation.* 2015;132(23):2212–2219.
6. Stonerock G.L., Blumenthal J.A. Role of counseling to promote adherence in healthy lifestyle medicine: strategies to improve exercise adherence and enhance physical activity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(5):455–462.
7. De Oliveira C., de Freitas J.S., Macedo I.C. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. *Neuropeptides.* 2019;73:1–10.
8. Zanin S.A., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V. et al. TEBS-therapy. Current state of the problem. *Modern Problems of Science and Education.* 2017;(1):58. (In Russian).
9. Tokareva S.V., Prilepa S.A., Kupeev R.V. Prospects for the application of transcranial electrical stimulation in treatment of diabetes mellitus stage 2 with obesity (brief report). *Journal of New Medical Technologies, eEdition.* 2021;15(2):6–9. DOI 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1. (In Russian).
10. Mazzoli A., Spagnuolo M.S., Gatto C. et al. Adipose tissue and brain metabolic responses to western diet – Is there a similarity between the two? *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):786.
11. Birulina Yu.G., Ivanov V.V., Buyko E.E. et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(4):14–20. DOI 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20. (In Russian).
12. Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I. et al. The efficacy of TES-therapy for treatment of anxiety-like behavior and motor disorders in rats with an experimental model of parkinsonism. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(9):91–96. DOI 10.17116/jnevro201911909191. (In Russian).

13. Tekus E., Miko A., Furedi N. et al. Body fat of rats of different age groups and nutritional states: assessment by micro-CT and skinfold thickness. *J Appl Physiol (1985)*. 2018;124(2):268–275.
14. Moreno-Fernández S., Garcés-Rimón M., Vera G. et al. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*. 2018;10(10):1502.
15. Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Иванов В.В. и др. Маркеры системного воспаления у крыс в модели диет-индуцированного метаболического синдрома // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2022. № 4. С. 43–49.
16. Kouli G. M., Panagiotakos D. B., Kyrou I. et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):881–889.
17. Kawai T., Petre-Sullivan R., Autieri M. et al. IL-19 preserves the metabolic activity of adipocytes in obesity. *Circulation*. 2021;144(Suppl_1):A14057.
18. Shi J., Fan J., Su Q. et al. Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:703.
19. Guo L., Liu M. F., Huang J. N. et al. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(13):7094–7101.
20. Azuma Y. T., Fujita T., Izawa T. et al. IL-19 contributes to the development of nonalcoholic steatohepatitis by altering lipid metabolism. *Cells*. 2021;10(12):3513.
13. Tekus E., Miko A., Furedi N. et al. Body fat of rats of different age groups and nutritional states: assessment by micro-CT and skinfold thickness. *J Appl Physiol (1985)*. 2018;124(2):268–275.
14. Moreno-Fernández S., Garcés-Rimón M., Vera G. et al. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*. 2018;10(10):1502.
15. Birulina Yu. G., Voronkova O. V., Ivanov V. V. et al. Systemic inflammation markers of diet-induced metabolic syndrome in rat model. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;(4):43–49. (In Russian).
16. Kouli G. M., Panagiotakos D. B., Kyrou I. et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):881–889.
17. Kawai T., Petre-Sullivan R., Autieri M. et al. IL-19 preserves the metabolic activity of adipocytes in obesity. *Circulation*. 2021;144(Suppl_1):A14057.
18. Shi J., Fan J., Su Q. et al. Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:703.
19. Guo L., Liu M. F., Huang J. N. et al. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(13):7094–7101.
20. Azuma Y. T., Fujita T., Izawa T. et al. IL-19 contributes to the development of nonalcoholic steatohepatitis by altering lipid metabolism. *Cells*. 2021;10(12):3513.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**Е. А. Чабанец** – соискатель.**А. Х. Каде** – доктор медицинских наук, профессор.**О. В. Цымбалов** – доктор медицинских наук, профессор.**А. И. Трофименко** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник.**Г. Г. Ким** – ординатор.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****E. A. Chabanets** – Candidate.**A. Kh. Kade** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**O. V. Tsybmalov** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**A. I. Trofimenko** – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher.**G. G. Kim** – Medical Resident.