

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-65-75>



УДК: 615.84:616.39

© Е.А. Чабанец, А.Х. Каде, А.И. Трофименко, Г.Г. Ким, В.А. Крутова

## АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ, ОБОГАЩЕННОЙ ФРУКТОЗОЙ И ЖИРОМ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Чабанец<sup>1</sup>, А.Х. Каде<sup>1</sup>, А.И. Трофименко<sup>1,2</sup>, Г.Г. Ким<sup>3</sup>, В.А. Крутова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, 167, г. Краснодар, 350086, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Применение транскраниальной электростимуляции может стать перспективным методом коррекции индуцированной нерациональным питанием гиперлипидемии при отсутствии показаний к медикаментозной гиполипидемической терапии у пациентов молодого и среднего возраста с низким и умеренным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования** — изучить влияние транскраниальной электростимуляции на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс. **Методы.** Проведено рандомизированное экспериментальное исследование влияния транскраниальной электростимуляции на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс. Эксперименты выполнены на базе виварного блока учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 180 аутобредных самцах крыс. Животные распределены на три группы: группа № 1 (контрольная,  $n = 60$ ) — стандартный рацион; группа № 2 (сравнения,  $n = 60$ ) — высококалорийная диета, обогащенная фруктозой и жиром; группа № 3 (опытная,  $n = 60$ ) — проведение транскраниальной электростимуляции на фоне высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром. По целевой контрольной точке исследования группы разделены 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, в данные сроки проводили забор биоматериала и эвтаназию. В полученной крови оценивали такие показатели липидного обмена, как: общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности и коэффициент атерогенности. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США), GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США) и Statistica 13.3 (StatSoft, США). **Результаты.** На 30-е сутки исследования в группе № 3 против группы № 2 отмечено, что концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности ниже на 14,9% и коэффициент атерогенности ниже на 30,8% ( $p < 0,05$ ), при этом по концентрации общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). На 60-е сутки исследования в группе № 3 против группы № 2 отмечено, что концентрация общего холестерина ниже на 18,7%, холестерина липопротеинов низкой плотности ниже на 42,9%, холестерина липопротеинов высокой плотности выше на 16,7% и коэффициент атерогенности ниже на 56,3% ( $p < 0,05$ ), при этом по концентрации триглицеридов статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). На 90-е сутки исследования в группе № 3 против группы № 2 отмечено, что концентрация общего холестерина ниже на 29,2%, триглицеридов ниже на 36,0%, холестерина липопротеинов низкой плотности ниже на 42,8% и коэффициент атерогенности ниже на 57,0% ( $p < 0,05$ ), при этом по концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). **Заключение.** Нахождение крыс на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, приводит к прогрессирующему в динамике с 30-х по 90-е сутки исследования повышению сывороточной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, умеренному снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и росту коэффициента атерогенности. Применение транскраниальной электростимуляции оказывает умеренный гиполипидемический эффект, проявляющийся в виде снижения сывороточной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и коэффициента атерогенности, при этом воздействие на концентрацию триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности является незначительным.

**Ключевые слова:** транскраниальная электростимуляция, транскраниальная стимуляция импульсным током, гиперлипидемия, высококалорийная диета, обогащенная фруктозой и жиром

**Для цитирования:** Чабанец Е.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Ким Г.Г., Крутова В.А. Антиатерогенный потенциал транскраниальной электростимуляции при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром: экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 65–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-65-75>

**Источники финансирования:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Соответствие принципам этики:** одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 94 от 10.11.2020 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей», ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

**Вклад авторов:** Чабанец Е. А., Каде А. Х., Трофименко А. И., Ким Г. Г., Крутова В. А. — разработка концепции и дизайна исследования; Чабанец Е. А., Трофименко А. И., Ким Г. Г. — сбор данных; Чабанец Е. А., Каде А. Х., Крутова В. А. — анализ и интерпретация результатов; Чабанец Е. А., Трофименко А. И. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Чабанец Е. А., Ким Г. Г. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Каде А. Х., Трофименко А. И., Крутова В. А. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Чабанец Елена Алексеевна; e-mail: chabanets@mail.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350086, Россия

**Получена:** 30.11.2022/ **Получена после доработки:** 27.03.2023/ **Принята к публикации:** 05.05.2023

## ANTIATHEROGENIC POTENTIAL OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION IN A HIGH-FRUCTOSE/HIGH-FAT DIET: EXPERIMENTAL RANDOMIZED TRIAL

Elena A. Chabanets<sup>1</sup>, Azamat Kh. Kade<sup>1</sup>, Artem I. Trofimenko<sup>1,2</sup>, German G. Kim<sup>3</sup>, Viktoriya A. Krutova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup> Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Transcranial electrical stimulation is a promising method for correction of malnutrition-induced hyperlipidemia, in the absence of indications for drug hypolipidemic therapy in young and middle-aged patients with low and moderate cardiovascular risk. **Objectives** — to study the effect of transcranial electrical stimulation on lipid metabolism in a high-fructose/high-fat (HFHF) diet in rats. **Methods.** An experimental randomized trial was performed to study the effect of transcranial electrical stimulation on lipid metabolism in a high-calorie diet enriched with fructose and saturated animal fat in rats. The experiments involved 180 outbred male rats and were carried out on the basis of the vivarium of Kuban State Medical University. The animals were divided into three groups: group 1 (control group,  $n = 60$ ) — followed a standard diet; group 2 (comparison group,  $n = 60$ ) — followed a HFHF diet; group 3 (experimental group,  $n = 60$ ) — underwent transcranial electrical stimulation against the background of a HFHF diet. According to the target reference point of the study, the groups were divided into three equal subgroups of 20 rats each: subgroup A — day 30, subgroup B — day 60, and subgroup C — day 90 (biomaterial sampling and euthanasia were carried out on those days). In the obtained blood samples, the following lipid metabolism parameters were evaluated: total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and atherogenic index. Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, USA), GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, USA) and Statistica 13.3 (StatSoft, USA). **Results.** On the 30th day of the study, it was noted that in group 3, the concentration of low-density lipoprotein cholesterol was 14.9% lower and the atherogenic index was 30.8% lower ( $p < 0.05$ ) than in group 2, while total cholesterol concentration, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol had no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ). On the 60th day of the study, in group 3, when compared to group 2, the concentration of total cholesterol was 18.7% lower, low-density lipoprotein cholesterol was 42.9% lower, high-density lipoprotein cholesterol was 16.7% higher, and the atherogenic index was 56.3% lower ( $p < 0.05$ ), while triglycerides had no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ). On the 90th day of the study, in group 3, when compared to group 2, the concentration of total cholesterol was 29.2% lower, the concentration of triglycerides was 36.0% lower, low-density lipoprotein cholesterol was 42.8% lower, and the atherogenic index was 57.0% lower ( $p < 0.05$ ), while the concentration of high-density lipoprotein cholesterol had no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** High-fructose/high-fat diet leads to a progressive increase in the serum concentration of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglycerides, as well as to a moderate decrease in high-density lipoprotein cholesterol and a growth in the atherogenic index. Transcranial electrical stimulation has a moderate lipid-lowering effect, manifested in the form of a decrease in the serum concentration of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and atherogenic index, while the effect on the concentration of triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol is insignificant.

**Keywords:** transcranial electrical stimulation, transcranial pulse current stimulation, hyperlipidemia, high-fructose/high-fat diet

**For citation:** Chabanets E.A., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Kim G.G., Krutova V.A. Antiatherogenic Potential of Transcranial Electrical Stimulation in a High-Fructose/High-Fat Diet: Experimental Randomized Trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 65–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-65-75>

**Funding:** the authors declare that no funding was received for this study.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Compliance with ethical standards:** The study complies with the standards approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 94 of November 10, 2020. The animal welfare was kept in accordance with the principles of the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010. "On the protection of animals used for scientific purposes", GOST 33044–2014 "Principles of Good Laboratory Practice", approved by Order No. 1700-ST (November 20, 2014) of the Federal Agency on Technical Regulation and Metrology.

**Author contributions:** Chabanets E.A., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Kim G.G., Krutova V.A. — concept statement and contribution to the scientific layout; Chabanets E.A., Trofimenko A.I., Kim G.G. — data collection; Chabanets E.A., Kade A.Kh., Krutova V.A. — analysis and interpretation of results; Chabanets E.A., Trofimenko A.I. — literature review, statistical analysis; Chabanets E.A., Kim G.G. — drafting the manuscript and preparing its final version; Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Krutova V.A. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Elena A. Chabanets; e-mail: chabanets@mail.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350086, Russia

**Received:** 30.11.2022/ **Received after revision:** 27.03.2023/ **Accepted:** 05.05.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Впервые в истории людей с ожирением и избыточной массой тела на планете стало больше, чем страдающих от недоедания [1]. В столь широком распространении ожирения ключевую роль играет рацион питания современного человека, важную часть которого занимают доступные, вкусные и высококалорийные обработанные пищевые продукты с высоким содержанием сахара, фруктозы и насыщенных жиров [2].

По данным крупных обсервационных исследований, представляется несомненным вклад нерационального питания в развитие ожирения [3], гиперлипидемии и атеросклероза [4], которые поддерживают дальнейшее прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистого континуума и ассоциированы с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

Современная гиполипидемическая терапия является базовым стандартом в лечении пациентов с гиперлипидемией, а ее применение ассоциировано со значительным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Однако у пациентов молодого и среднего возраста с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, как правило, показания к гиполипидемической терапии отсутствуют [8, 9]. Первое место в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов занимают такие немедикаментозные методы, как диета и дозированная физическая активность [10]. Однако их высокая эффективность зачастую нивелируется низкой приверженностью к коррекции образа жизни [11, 12].

Существуют отдельные экспериментальные исследования метода транскраниальной электротерапии постоянным током (tDCS), показавшие положительные эффекты в отношении регуляции пищевого поведения [13], коррекции нарушений, возникающих на фоне высококалорийной диеты, в оси «мозг — кишечник — микробиом» [14], коррекции гипергликемии [15], уменьшении выраженности стеатоза печени [16] и активности неспецифического low-grade воспаления у крыс на фоне ожирения [17].

Однако подобных работ с применением методов транскраниальной электротерапии переменным током (tACS) и родственной ему транскраниальной электротерапии импульсным током (tPCS) в доступной нам литературе не найдено.

В отношении метода ТЭС-терапии (транскраниальной электростимуляции), относящегося к группе методов транскраниальной электротерапии импульсным током (tPCS), отечественными учеными накоплен достаточно большой задел по коррекции нейроиммуноэндокринных нарушений и патологических процессов [18], в том числе ассоциированных с патогенетическими механизмами гиперлипидемии [19], сахарного диабета 2-го типа и ожирения [20], развития сердечно-сосудистых заболеваний [21].

В связи с вышесказанным актуальным становится изучение влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения (HFFD — high-fat fructose diet).

**Цель исследования** — изучить влияние ТЭС-терапии на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс.

## МЕТОДЫ

### Экспериментальные животные

Эксперименты выполнены на 180 аутбредных самцах крыс массой 200–250 г, полученных из федерального государственного бюджетного учреждения «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» — ПЛЖ «Рапполово»).

### Размещение и содержание

Работа с животными в ходе исследования проводилась на базе виварного блока учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Содержание животных

осуществлялось в индивидуально-вентилируемых пластиковых клетках с древесной стружкой, по 5 особей в клетке, в условиях 12-часового режима день/ночь, температуре 23 °C и влажности 65%, с неограниченным доступом к корму и воде.

### Дизайн исследования

Проведено рандомизированное экспериментальное исследование. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

### Объем выборки

Животные распределены на три группы: группа № 1 (контрольная,  $n = 60$ ) — стандартный рацион; группа № 2 (сравнения,  $n = 60$ ) — диета HFFD; группа № 3 (опытная,  $n = 60$ ) — проведение ТЭС-терапии на фоне диеты HFFD. 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, проводили забор биоматериала и эвтаназию.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Самцы аутбредных крыс весом 200–250 г.

#### Критерии исключения

В эксперимент не включались самки крыс, крысы с массой тела, выходящей за границы диапазона 200–250 г, жи-

вотные с визуальными признаками заболеваний, травм и анатомических дефектов.

#### Критерии исключения

Травмы, визуальные признаки заболеваний, гнойное воспаление в зоне имплантации электродов.

### Рандомизация

Рандомизацию 180 животных на 3 группы (по 60 крыс в каждой), а затем по каждой группе на 3 подгруппы (по 20 крыс в каждой) проводили с помощью стандартной функции = RAND () в Microsoft Excel.

### Обеспечение анонимности данных

Распределение животных на группы и анализ результатов проводился авторами без введения дополнительных лиц.

### Итоговые показатели (исходы исследования)

Основной исход исследования — показатели липидного обмена (ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, КА) при стандартном рационе, диете HFFD, а также диете HFFD на фоне ТЭС-терапии у крыс на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента.

### Экспериментальные процедуры

За две недели до начала исследования всем животным проводили живление подкожных электродов из полированной титановой проволоки толщиной 1,5 мм для электростимуляции (на лоб и затылок) [23], с магнитным кон-



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations).

тактом для подключения выходов электростимулятора. Данное оперативное вмешательство выполняли под наркозом: телазол 20 мг/кг внутримышечно (Zoetis Inc., Испания) и ксила 5 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды).

Крыс группы № 1 (контрольная) содержали на стандартном гранулированном корме, общая калорийность 3000 ккал/кг, доля белка 19,5% (ООО «Микс Лайн», Россия). Крыс групп № 2 и 3 содержали на HFFD диете, включающей стандартный гранулированный корм с добавкой по весу 8% казеина, 15% фруктозы и 17% лярда, общая калорийность 4170 ккал/кг, дополнительно питьевая вода была заменена на 20% раствор фруктозы [24, 25].

ТЭС-терапию проводили только у животных группы № 3, использовали аппарат «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», Россия). Параметры электростимуляции: импульсный биполярный 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 [26].

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 аналогичным образом подключали к электростимулятору, но на период манипуляции прибор был выключен из сети.

Определение концентрации ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП сыворотки крови выполнено ферментативными методами при помощи автоматического биохимического анализатора Random Access A-25 (BioSystems, Испания) в соответствии с протоколами соответствующих диагностических наборов (BioSystems, Испания). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали как отношение ХС-ЛПНП к ХС-ЛПВП [22].

### Уход за животными и мониторинг

Уход за животными осуществляли согласно внутреннему регламенту вивария. По достижению заданных контрольных точек исследования, за 16 часов до эвтаназии, кормление животных прекращалось, при этом доступ к воде оставался свободным. Крыс вводили в состояние глубокого наркоза с использованием следующих препаратов: телазол 20 мг/кг внутримышечно (Zoetis Inc., Испания) и ксила 6 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды). Выполняли торакотомию и забор крови из правого предсердия одноразовым стерильным шприцем объемом 10 мл, в среднем с одного животного получали 5–6 мл крови.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводили.

#### Статистические методы

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 полученных результатов выполнено с использованием медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3). Различия показателя между исследуемыми группами описывали при помощи процентной разницы, а динамику показателей внутри групп — в виде процентного изменения. При сравнении трех и более независимых групп применяли критерий Краскала — Уоллиса. 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

При сравнении концентрации ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, а также КА на 30-е сутки высококалорийной диеты между группами № 1 и 3 статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

В группе № 2 vs группы № 1 отмечено, что концентрация ОХС выше на 23,8%, ТГ выше на 24,6%, ХС-ЛПНП выше на 26,3%, ХС-ЛПВП ниже на 21,2% и КА выше на 51,3% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

В группе № 3 vs группы № 2 отмечено, что концентрация ХС-ЛПНП ниже на 14,9% и КА ниже на 30,8% ( $p < 0,05$ ), при этом по концентрации ОХС, ТГ и ХС-ЛПВП статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

При сравнении концентраций ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, а также КА на 60-е сутки высококалорийной диеты между группами № 1 и 3 статистически значимых различий также не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

В группе № 2 vs группы № 1 отмечено, что концентрация ОХС выше на 35,4%, ТГ выше на 38,0%, ХС-ЛПНП выше на 44,7%, ХС-ЛПВП ниже на 20,3% и КА выше на 61,1% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

В группе № 3 vs группы № 2 отмечено, что концентрация ОХС ниже на 18,7%, ХС-ЛПНП ниже на 42,9%, ХС-ЛПВП выше на 16,7% и КА ниже на 56,3% ( $p < 0,05$ ), при этом по концентрации ТГ статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

На 90-е сутки высококалорийной диеты в группе № 1 vs группы № 3 отмечено, что концентрация ХС-ЛПВП выше на 12,0% и КА ниже на 21,3% ( $p < 0,05$ ), при этом по концентрации ОХС, ТГ и ХС-ЛПНП статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

В группе № 2 vs группы № 1 отмечено, что концентрация ОХС выше на 34,9%, ТГ выше на 33,7%, ХС-ЛПНП выше на 59,1%, ХС-ЛПВП ниже на 24,4% и КА выше на 80,0% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

В группе № 3 vs группы № 2 отмечено, что концентрация ОХС ниже на 29,2%, ТГ ниже на 36,0%, ХС-ЛПНП ниже на 42,8% и КА ниже на 57,0% ( $p < 0,05$ ), при этом по концентрации ХС-ЛПВП статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

При анализе внутригрупповой динамики концентрации ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, а также КА по группам № 1 и 3 статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

По группе № 2 отмечено, что концентрация ОХС выросла на 12,8%, ХС-ЛПНП увеличилась на 40,9%, КА возрос на 34,2% ( $p < 0,05$ ), при этом по концентрации ТГ и ХС-ЛПВП статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Интерпретация/научная значимость

Применение транскраниальной электростимуляции вызывает умеренный гиполипидемический эффект, проявляющийся в виде снижения сывороточной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и коэффициента атерогенности, при этом воздействие на концентрацию триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности является незначи-

тельным. Полученные результаты открывают перспективы к изучению эффективности метода транскраниальной электростимуляции для коррекции гиперлипидемии у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, не имеющих показаний к медикаментозной гиполипидемической терапии.

### Ограничения исследования

Исследование носит разведочный характер. Важно получить подтверждение наличия гиполипидемического эффекта ТЭС-терапии на разных экспериментальных моделях гиперлипидемии у животных, а также выполнить оценку влияния метода на показатели липидного обмена у человека, в том числе у пациентов с гиперлипидемией. Выявление возможных преимуществ и ограничений к применению

Таблица 1. Характеристика показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс на 30-е сутки высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром

Table 1. Lipid metabolism parameters in blood serum of rats, day 30 of high-fructose/high-fat diet

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий холестерин, ммоль/л	1,48 (1,35–1,57)	1,88 (1,36–2,06)	1,56 (1,33–1,85)
	KW = 7,528, $p = 0,0232$ ; $p_{1-2} = 0,0183$ ; $p_{1-3} = 0,5497$ ; $p_{2-3} = 0,4735$		
Триглицериды, ммоль/л	0,89 (0,71–0,95)	1,14 (0,87–1,27)	0,90 (0,80–1,08)
	KW = 9,610, $p = 0,0082$ ; $p_{1-2} = 0,0068$ ; $p_{1-3} = 0,8809$ ; $p_{2-3} = 0,1362$		
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,05 (0,89–1,18)	1,37 (1,20–1,84)	1,18 (0,92–1,26)
	KW = 16,68, $p = 0,0002$ ; $p_{1-2} = 0,0002$ ; $p_{1-3} = 0,5408$ ; $p_{2-3} = 0,0227$		
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,25 (1,05–1,39)	1,01 (0,92–1,10)	1,13 (1,01–1,22)
	KW = 15,38, $p = 0,0005$ ; $p_{1-2} = 0,0003$ ; $p_{1-3} = 0,3212$ ; $p_{2-3} = 0,0660$		
Коэффициент атерогенности, у. е.	0,87 (0,71–0,95)	1,46 (1,16–1,68)	1,07 (0,84–1,20)
	KW = 26,86, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,1648$ ; $p_{2-3} = 0,0040$		

Примечания: таблица составлена авторами; при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при  $p > 0,05$  — нулевая гипотеза об их отсутствии. Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; KW — критерий Краскела — Уоллиса.

Notes: compiled by the authors; for  $p < 0.05$ , alternative hypothesis of statistically significant differences was accepted; for  $p > 0.05$ , null hypothesis of no differences was accepted. Abbreviations: ХС-ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; KW — Kruskal-Wallis test.

Таблица 2. Характеристика показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс на 60-е сутки высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром

Table 2. Lipid metabolism parameters in blood serum of rats, day 60 of high-fructose/high-fat diet

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий холестерин, ммоль/л	1,35 (1,30–1,73)	1,93 (1,74–2,33)	1,60 (1,31–2,02)
	KW = 20,09, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,2191$ ; $p_{2-3} = 0,0233$		
Триглицериды, ммоль/л	0,83 (0,72–0,94)	1,22 (0,94–1,48)	0,92 (0,84–1,06)
	KW = 18,12, $p = 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,1222$ ; $p_{2-3} = 0,0815$		
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,06 (0,91–1,19)	1,67 (1,39–1,93)	1,08 (0,88–1,29)
	KW = 18,41, $p = 0,0001$ ; $p_{1-2} = 0,0003$ ; $p_{1-3} > 0,9999$ ; $p_{2-3} = 0,0016$		
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,14 (1,02–1,26)	0,93 (0,81–1,00)	1,10 (0,99–1,19)
	KW = 19,66, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} = 0,0001$ ; $p_{1-3} > 0,9999$ ; $p_{2-3} = 0,0014$		
Коэффициент атерогенности, у. е.	0,92 (0,73–1,15)	1,73 (1,46–2,23)	0,97 (0,80–1,24)
	KW = 29,21, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} > 0,9999$ ; $p_{2-3} < 0,0001$		

Примечания: таблица составлена авторами; при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при  $p > 0,05$  — нулевая гипотеза об их отсутствии. Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; KW — критерий Краскела — Уоллиса.

Notes: compiled by the authors; for  $p < 0.05$ , alternative hypothesis of statistically significant differences was accepted; for  $p > 0.05$ , null hypothesis of no differences was accepted. Abbreviations: ХС-ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; KW — Kruskal-Wallis test.

метода для коррекции гиперлипидемии диктует необходимость поиска патогенетических механизмов и обоснования оптимальных параметров электростимуляции, лежащих в основе его гипополипидемического эффекта.

### Обобщаемость/экстраполяция

При анализе гипополипидемического эффекта ТЭС-терапии, с одной стороны, 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 на 90-е сутки в группе № 3, по отношению к группе № 1, концентрация ХС-ЛПВП ниже на 12,0% и КА выше на 21,3% ( $p < 0,05$ ). То есть складывается впечатление, что по мере увеличения продолжительности нахождения на диете HFFD влияние ТЭС-терапии на липидный профиль ослабевает и/или включаются патогенетические механизмы, вызывающие значительное снижение образования ХС-ЛПВП.

Одним из механизмов наблюдаемого снижения концентрации ХС-ЛПВП может быть прогрессирование оксидативного повреждения липопротеинов, а также нарушение метаболизма липидов в тонком кишечнике и печени по мере увеличения срока нахождения на обогащенном фруктозой рационе [27].

С другой стороны, анализ гипополипидемического эффекта транскраниальной электротерапии импульсным током в группе № 3 против группы № 2 показывает, что наибольшее влияние электростимуляция оказывает на ХС-ЛПНП, КА и ОХС, а воздействие на концентрацию ТГ и ХС-ЛПВП выражено в гораздо меньшей степени.

По данным литературы, включение фруктозы в обогащенную жиром диету вызывает выраженные нарушения метаболизма ХС-ЛПНП в печени, за счет чего значительно повышается концентрация ХС-ЛПНП в крови [28].

При анализе полученных результатов по всем контрольным точкам исследования (табл. 1–3) в группе № 2 на ди-

ете HFFD наблюдается значительное повышение концентрации ХС-ЛПНП, ОХС, ТГ, умеренное снижение ХС-ЛПВП и рост КА по сравнению с группой № 1 (стандартный рацион). Выявленные изменения липидного профиля крови носят проатерогенный характер, о чем косвенно свидетельствует повышение КА. Обращает на себя внимание, что в группе № 2, в отличие от остальных, в динамике с 30-х по 90-е сутки исследования наблюдается умеренный рост ОХС, ХС-ЛПНП и КА, указывающий на прогрессирование проатерогенных изменений липидного профиля крови.

Многие исследователи отмечали развитие гиперлипидемии как на фоне диеты, обогащенной фруктозой (high fructose diet) [29] либо насыщенным жиром (high fat diet) [30], так и при совместном их применении (HFFD — high-fat fructose diet) [31].

Несмотря на наличие консенсуса по вопросу влияния избыточного потребления фруктозы и/или насыщенных жиров на развитие нарушений липидного обмена, многие аспекты проблемы моделирования гиперлипидемий у грызунов остаются спорными [32]. Зачастую наличие противоречий в исследованиях схожей направленности обусловлено использованием животных разных линий, пола, возраста, особенностями диеты и целым рядом других факторов [33].

В связи с видовыми особенностями метаболизма липидов в целом стоит достаточно критично воспринимать данные о диет-индуцированных гиперлипидемиях у крыс и крайне осторожно связывать полученные данные с гиперлипидемиями и атеросклерозом у человека [34].

В исследовании на модели HFFD с 54% жиров от общей калорийности суточного рациона [25] наблюдаются в целом схожие с выявленными нами изменения в липидограмме. Однако наибольший рост отмечен в отношении ТГ, а снижение концентрации ХС-ЛПВП не достигло уровня статистической значимости [25]. Данные различия

Таблица 3. Характеристика показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс на 90-е сутки высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром

Table 3. Lipid metabolism parameters in blood serum of rats, day 90 of high-fructose/high-fat diet

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий холестерин, ммоль/л	1,49 (1,34–1,57)	2,12 (1,73–2,55)	1,58 (1,31–2,04)
	KW = 19,04, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} = 0,0001$ ; $p_{1-3} > 0,9999$ ; $p_{2-3} = 0,0030$		
Триглицериды, ммоль/л	0,84 (0,74–0,95)	1,18 (0,94–1,51)	0,82 (0,67–1,08)
	KW = 16,78, $p = 0,0002$ ; $p_{1-2} = 0,0008$ ; $p_{1-3} > 0,9999$ ; $p_{2-3} = 0,0016$		
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,05 (0,89–1,17)	1,93 (1,38–2,40)	1,25 (0,96–1,56)
	KW = 30,03, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,1453$ ; $p_{2-3} = 0,0017$		
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,24 (1,16–1,30)	0,97 (0,85–1,10)	1,10 (0,95–1,20)
	KW = 27,97, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,0046$ ; $p_{2-3} = 0,1119$		
Коэффициент атерогенности, у. е.	0,84 (0,68–0,97)	1,96 (1,35–2,44)	1,09 (1,00–1,41)
	KW = 39,14, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,0061$ ; $p_{2-3} = 0,0046$		

Примечания: таблица составлена авторами; при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при  $p > 0,05$  — нулевая гипотеза об их отсутствии. Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; KW — критерий Краскела — Уоллиса.

Notes: compiled by the authors; for  $p < 0,05$ , alternative hypothesis of statistically significant differences was accepted; for  $p > 0,05$ , null hypothesis of no differences was accepted. Abbreviations: ХС-ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; KW — Kruskal-Wallis test.

Таблица 4. Внутригрупповой анализ динамики показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс за период нахождения на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром

Table 4. Intragroup analysis of the dynamics of lipid metabolism in the blood serum of rats for the period of a high-fructose/high-fat diet

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий холестерин, ммоль/л	KW = 1,301 $p = 0,5219$ $p_{a-b} = 0,9828$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 5,510 $p = 0,0636$ $p_{a-b} = 0,2388$ $p_{a-c} = 0,0429$	KW = 0,168 $p = 0,9193$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$
Триглицериды, ммоль/л	KW = 0,300 $p = 0,8606$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 0,828 $p = 0,6612$ $p_{a-b} = 0,8512$ $p_{a-c} = 0,8724$	KW = 2,568 $p = 0,2769$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,4230$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	KW = 0,037 $p = 0,9818$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 0,037 $p = 0,0490$ $p_{a-b} = 0,5155$ $p_{a-c} = 0,0283$	KW = 2,129 $p = 0,3450$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,5079$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	KW = 4,401 $p = 0,1107$ $p_{a-b} = 0,1809$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 3,262 $p = 0,1958$ $p_{a-b} = 0,1461$ $p_{a-c} = 0,9602$	KW = 0,7643 $p = 0,6824$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,7695$
Коэффициент атерогенности, у. е.	KW = 1,159 $p = 0,5603$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 7,212 $p = 0,0272$ $p_{a-b} = 0,1432$ $p_{a-c} = 0,0173$	KW = 4,542 $p = 0,1032$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,2476$

Примечания: таблица составлена авторами; при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при  $p > 0,05$  — нулевая гипотеза об их отсутствии. Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; KW — критерий Краскела — Уоллиса.

Notes: compiled by the authors; for  $p < 0.05$ , alternative hypothesis of statistically significant differences was accepted; for  $p > 0.05$ , null hypothesis of no differences was accepted. Abbreviations: ХС-ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; KW — Kruskal-Wallis test.

в структуре липидограммы могут быть обусловлены тем, что в нашем исследовании была выполнена нормализация HFFD диеты за счет дополнительного введения 8% казеина [24]. Таким образом, рацион в исследуемых группах практически не отличался по доле белка.

Схожие изменения липидного профиля крови, при этом в сочетании с ростом концентрации ХС-ЛПВП, отмечены на диете, обогащенной как фруктозой (60% от суточного рациона), так и жирами (44% от суточного рациона) [35].

Учитывая предрасположенность крыс к синтезу ХС-ЛПВП, даже умеренное снижение его концентрации может свидетельствовать о выраженном проатерогенном сдвиге липидного обмена [36]. В связи с данным фактом выявленный нами эффект снижения концентрации ХС-ЛПВП на фоне HFFD нуждается в дальнейшем изучении. При этом среди показателей липидограммы в группе № 3 на фоне HFFD именно в отношении ХС-ЛПВП отмечено наименьшее влияние ТЭС-терапии. Рост концентрации ХС-ЛПВП отмечен лишь в подгруппе В (на 60-е сутки исследования), в подгруппах А и С статистически значимых изменений по сравнению с группой № 2 не выявлено.

В проведенном нами исследовании среди показателей липидограммы, подвергшихся наибольшей дестабилизации,

выделяются ХС-ЛПНП и КА. Таким образом, именно рост ХС-ЛПНП, с учетом довольно скромных изменений ХС-ЛПВП, внес наибольший вклад в подъем КА на фоне HFFD.

Рост концентрации ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП у крыс группы № 2 может быть обусловлен как избыточным потреблением экзогенных жиров с последующим их преобразованием в эндогенные липиды, так и повышением продукции эндогенных нейтральных жиров, связанным с повышенным, независимым от инсулина, синтезом ацетил-КоА при избыточном поступлении фруктозы [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование посвящено изучению влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс. Показано, что нахождение крыс на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, приводит к значительному повышению концентрации ХС-ЛПНП, ОХС, ТГ, умеренному снижению уровня ХС-ЛПВП и росту КА. Выявленные проатерогенные изменения липидного профиля крови прогрессируют в динамике с 30-х по 90-е сутки исследования.

Применение ТЭС-терапии в импульсном биполярный режиме с импульсами длительностью  $3,75 \pm 0,25$  мс, силой тока 0,6 мА, частотой тока 70 Гц, при продолжительности сеанса 30 мин., с частотой процедур 1 раз в сутки уменьшает выраженность проатерогенных изменений, вызванных высококалорийной диетой, обогащенной фруктозой и жиром.

В наибольшей степени гиполипидемический эффект ТЭС-терапии проявляется за счет снижения уровней

ХС-ЛПНП, КА и ОХС, при этом воздействие на концентрацию ТГ и ХС-ЛПВП является незначительным. Полученные результаты показывают перспективность в проведении дальнейших исследований, посвященных изучению гиполипидемического эффекта ТЭС-терапии на моделях дислипидемий и раскрытию патогенетических механизмов, лежащих в основе терапевтического потенциала метода транскраниальной электростимуляции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(1): 3109. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109  
Kim O.T., Drapkina O.M. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(1): 3109 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15(5): 288–298. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8
3. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., Ard J.D., Comuzzie A.G., Donato K.A., Hu F.B., Hubbard V.S., Jakicic J.M., Kushner R.F., Loria C.M., Millen B.E., Nonas C.A., Pi-Sunyer F.X., Stevens J., Stevens V.J., Wadden T.A., Wolfe B.M., Yanovski S.Z., Jordan H.S., Kendall K.A., Lux L.J., Mentor-Marcel R., Morgan L.C., Trisolini M.G., Wnek J., Anderson J.L., Halperin J.L., Albert N.M., Bozkurt B., Brindis R.G., Curtis L.H., DeMets D., Hochman J.S., Kovacs R.J., Ohman E.M., Pressler S.J., Selke F.W., Shen W.K., Smith S.C. Jr, Tomaselli G.F.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 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. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): S102–138. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
4. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S., Faiella-Tommasino J., Forman D.E., Goldberg R., Heidenreich P.A., Hlatky M.A., Jones D.W., Lloyd-Jones D., Lopez-Pajares N., Ndumele C.E., Orringer C.E., Peralta C.A., Saseen J.J., Smith S.C. Jr, Sperling L., Virani S.S., Yeboah J. 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. *Circulation*. 2019; 139(25): e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
5. Dehghan M., Mente A., Zhang X., Swaminathan S., Li W., Mohan V., Iqbal R., Kumar R., Wentzel-Viljoen E., Rosengren A., Amma L.I., Avezum A., Chifamba J., Diaz R., Khatib R., Lear S., Lopez-Jaramillo P., Liu X., Gupta R., Mohammadifard N., Gao N., Oguz A., Ramli A.S., Seron P., Sun Y., Szuba A., Tsolekile L., Wielgosz A., Yusuf R., Hussein Yusufali A., Teo K.K., Rangarajan S., Dagenais G., Bangdiwala S.I., Islam S., Anand S.S., Yusuf S.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017; 390(10107): 2050–2062. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3
6. Sotos-Prieto M., Bhupathiraju S.N., Mattei J., Fung T.T., Li Y., Pan A., Willett W.C., Rimm E.B., Hu F.B. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(2): 143–153. DOI: 10.1056/NEJMoal613502
7. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglul., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart. J.* 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
8. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators; Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E.H., Voysey M., Gray A., Collins R., Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380(9841): 581–590. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5
9. Naci H., Bruggs J.J., Fleurence R., Tsoi B., Toor H., Ades A.E. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013; 20(4): 641–657. DOI: 10.1177/2047487313480435
10. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberg Z.D., Hahn E.J., Himmelfarb C.D., Khera A., Lloyd-Jones D., McEvoy J.W., Michos E.D., Miedema M.D., Muñoz D., Smith S.C. Jr, Virani S.S., Williams K.A. Sr, Yeboah J., Ziaeian B. 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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
11. Sotos-Prieto M., Bhupathiraju S.N., Mattei J., Fung T.T., Li Y., Pan A., Willett W.C., Rimm E.B., Hu F.B. Changes in Diet Quality Scores and Risk of Cardiovascular Disease Among US Men and Women. *Circulation*. 2015; 132(23): 2212–2219. DOI: 10.1161/CIRCULATIONHA.115.017158
12. 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. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.09.003
13. Surowka AD, Ziomber A, Czyzycki M, Migliori A, Kasper K, Szczerbowska-Boruchowska M. Molecular and elemental effects underlying the biochemical action of transcranial direct current stimulation (tDCS) in appetite control. *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2018; 195: 199–209. DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.061
14. Ziomber-Lisiak A, Talaga-Cwiertnia K, Sroka-Oleksiak A, Surowka AD, Juszcak K, Szczerbowska-Boruchowska M. Repetitive transcranial direct current stimulation modulates the brain-gut-microbiome axis in obese rodents. *Pharmacol Rep.* 2022 Oct;74(5):871–889. DOI: 10.1007/s43440-022-00401-z. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35945482; PMCID: PMC9585011.
15. Kistenmacher A., Manneck S., Wardzinski E.K., Martens J.C., Gohla G., Melchert U.H., Jauch-Chara K., Oltmanns K.M. Persistent blood glucose reduction upon repeated transcranial electric stimulation in men. *Brain. Stimul.* 2017; 10(4): 780–786. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.011
16. Longo L., de Souza V.E.G., Stein D.J., de Freitas J.S., Uribe-Cruz C., Torres I.L.S., Álvares-da-Silva M.R. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has beneficial effects on liver lipid accumulation and hepatic inflammatory parameters in obese rats. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 11037. DOI: 10.1038/s41598-021-90563-2
17. de Oliveira C., de Freitas J.S., Macedo I.C., Scarabelot V.L., Ströher R., Santos D.S., Souza A., Fregni F., Caumo W., Torres I.L.S. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. *Neuropeptides*. 2019; 73: 1–10. DOI: 10.1016/j.npep.2018.09.006
18. Bolotova N.V., Filina N.Yu., Kurdiyana M.S., Kompaniets O.V., Garifulina L.M., Meshcheryakova I.Yu. Using transcranial magnetic therapy in combination with electrostimulation for correcting neuroendocrine-immune disorders in obese boys. *Russian Open Medical Journal*. 2022; 11(1): 111. DOI: 10.15275/rusomj.2022.0111
19. Токарева С.В., Токарев А.Р., Панышина М.В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы)

- туры). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019; 4: 152–167. DOI 10.24411/2075-4094-2019-16496
- Tokareva S.V., Tokarev A.R., Panshina M.V. Methods to identify cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibilities of its complex correction by methods of laser radiation and transcranial electrostimulation (literature review). *Journal of New Medical Technologies. eEdition*. 2019; 4: 152–167 (In Russ.). DOI 10.24411/2075-4094-2019-16496
20. 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;15(2): 6–9. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1
- 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 (In Russ.). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1
21. Кудря О.Н., Руль Е.А. Физиологические механизмы повышения физической работоспособности спортсменов при использовании транскраниальной электростимуляции. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022; 22 (S2): 54–60. DOI: 10.14529/hsm22s207
- Kudrja O.N., Rul E.A. Physiological mechanisms of improving physical performance in athletes by transcranial electrical stimulation. *Human. Sport. Medicine*. 2022; 22(S2): 54–60 (In Russ.). DOI: 10.14529/hsm22s207
22. Baldissera M.D., Souza C.F., Grando T.H., Stefani L.M., Monteiro S.G.  $\beta$ -caryophyllene reduces atherogenic index and coronary risk index in hypercholesterolemic rats: The involvement of cardiac oxidative damage. *Chem. Biol. Interact.* 2017; 270: 9–14. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.04.008
23. Lipatova A., Kade A., Trofimenko A., Tsybalov O., Ovsiannikov V., Sidorenko A. Assessment of the TDCS influence on stress-induced disorders in rats with low stress sustainability and endurance. *Ser J Exp Clin Res*. 2019; 20(3): 207–214. DOI: 10.2478/SJECR-2018-0057
24. Mazzoli A., Spagnuolo M.S., Gatto C., Nazzaro M., Cancelliere R., Crescenzo R., Iossa S., Cigliano L. Adipose Tissue and Brain Metabolic Responses to Western Diet-Is There a Similarity between the Two? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3): 786. DOI: 10.3390/ijms21030786
25. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.В., Петрова И.В., Гусакова С.В., Попов О.С., Васильев В.Н. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 14–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20
- Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Smaglyi L.V., Nosarev A.V., Petrova I.V., Gusakova S.V., Popov O.S., Vasilev V.N. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 14–20 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20
26. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Чаплыгина К.Ю., Ананьева Е.И., Поляков П.П., Липатова А.С. 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; 119(9): 91–96. DOI: 10.17116/jnevro201911909191
- Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Chaplygina K.Yu., Ananeva E.I., Poliakov P.P., Lipatova A.S. The efficacy of tes-therapy for treatment of anxiety-like behavior and motor disorders in rats with an experimental model of parkinsonism. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(9): 91–96 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911909191
27. Heather L.C., Hafstad A.D., Halade G.V., Harmancey R., Mellor K.M., Mishra P.K., Mulvihill E.E., Nabben M., Nakamura M., Rider O.J., Ruiz M. Guidelines on models of diabetic heart disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2022; 323(1): H176–200. DOI: 10.1152/ajpheart.00058.2022
28. St-Amand R., Ngo Sock É.T., Quinn S., Lavoie J.M., St-Pierre D.H. Two weeks of western diet disrupts liver molecular markers of cholesterol metabolism in rats. *Lipids. Health. Dis.* 2020; 19(1): 192. DOI: 10.1186/s12944-020-01351-2
29. Herman M.A., Birnbaum M.J. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell Metabolism*. 2021; 33(12): 2329–2354. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.09.010
30. Rodríguez-Correa E., González-Pérez I., Clavel-Pérez P.I., Contreas-Vargas Y., Carvajal K. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutr. Diabetes*. 2020; 10(1): 24. DOI: 10.1038/s41387-020-0127-4
31. Feillet-Coudray C., Fouret G., Vigor C., Bonafos B., Jover B., Blachnio-Zabielska A., Rieusset J., Casas F., Gaillet S., Landrier J.F., Durand T. Long-Term Measures of Dyslipidemia, Inflammation, and Oxidative Stress in Rats Fed a High-Fat/High-Fructose Diet. *Lipids*. 2019; 54(1): 81–97. DOI: 10.1002/lipid.12128
32. Gunawan S., Aulia A., Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Veterinary World*. 2021; 14(7): 1774. DOI: 10.14202/vetworld.2021.1774-1783
33. Kwitek A.E. Rat Models of Metabolic Syndrome. *Methods Mol. Biol.* 2019; 2018: 269–285. DOI: 10.1007/978-1-4939-9581-3\_13
34. Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H., Fairus A., Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2016; 13: 65. DOI: 10.1186/s12986-016-0123-9. PMID: 27708685; PMCID: PMC5050917.
35. Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Иванов В.Г. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у крыс в зависимости от вида высококалорийного питания. *Ожирение и метаболизм*. 2022; 19(1): 47–52. DOI: 10.14341/omet12712
- Gileva O.G., Butolin E.G., Tereshchenko M.V., Ivanov V.G. Evaluation of indicators of carbohydrate and lipid metabolism in rats depending on the type of high-calorie diet. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):47–52 (In Russ.). DOI: 10.14341/omet12712
36. Kaabia Z., Poirier J., Moughaizel M., Aguesse A., Billon-Crossouard S., Fall F., Durand M., Dagher E., Krempf M., Croyal M. Plasma lipi-domic analysis reveals strong similarities between lipid fingerprints in human, hamster and mouse compared to other animal species. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 15893. DOI: 10.1038/s41598-018-34329-3
37. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism. *Nutrients*. 2017; 9(2): 181. DOI: 10.3390/nu9020181

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чабанец Елена Алексеевна** — заведующая мультипрофильным аккредитационно-симуляционным центром федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Elena A. Chabanets** — Head of Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-4021-405X>

**Каде Азамат Халидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Azamat Kh. Kade** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

**Трофименко Артем Иванович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник научно-организационного отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Artem I. Trofimenko** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University; Researcher, Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1.

<https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

**Ким Герман Геннадьевич** — клинический ординатор кафедры офтальмологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**German G. Kim** — Clinical Resident, Department of Ophthalmology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7621-4019>

**Крутова Виктория Александровна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Viktoriya A. Krutova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>