

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.318

Интермиттирующая стимуляция блуждающего нерва для преодоления эффекта «ускользания» реакции частоты сердечных сокращений

Я. И. Полещенко^{1*}, Д. А. Олейников^{1*}, В. Ю. Лукичев²,
Д. А. Хромихин², М. А. Крылова², Д. Л. Сонин^{1,3},
А. А. Карпов¹, П. Ю. Шубина¹, Е. С. Процак¹,
Д. С. Лебедев^{1,4}, М. М. Галагудза^{1,3}, С. М. Минасян^{1,3},
Е. Н. Михайлов^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова», Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Олейников Дмитрий Аркадьевич,
Институт экспериментальной
медицины, НИЛ биопротезирования
и кардиопротезирования, НИЛ нейромодуляции
НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: oleynikov_da@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
30.09.18 и принята к печати 20.10.18.

Резюме

Актуальность. Электрическая стимуляция блуждающего нерва была предложена для лечения целого ряда заболеваний: эпилепсии, сердечной недостаточности, ожирения. Был предложен подход к лечению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда путем стимуляции вагуса. Особая значимость воздействия на вагус обусловлена его способностью замедлять частоту сердечных сокращений, снижать артериальное давление, влиять на перфузию миокарда. Эффекты подпороговой стимуляции вагуса способствуют стабилизации вариабельности ритма сердца и уменьшению ишемических и реперфузионных желудочковых аритмий. Однако методика стимуляции блуждающего нерва, позволяющая воспроизводимо получать эффект активации нерва с преодолением феномена «ускользания» сердечно-сосудистых реакций, не была освещена соответствующим образом в предыдущих публикациях. **Цель исследования.** Определить параметры продолжительной стимуляции вагуса, при которой возможно замедлять частоту сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект), избегая эффекта «ускользания» от парасимпатической активации. **Материалы и метод.** В эксперименте использовались самцы крыс линии

* Авторы Я. И. Полещенко и Д. А. Олейников внесли равнозначный вклад в настоящую работу и оба являются первыми соавторами.

Вистар ($n = 9$). Всем животным проводилось хирургическое выделение цервикального сегмента вагуса. Далее к изолированному стволу левого блуждающего нерва крепились специальные электро́ды, соединенные со специально разработанным электрическим генератором импульсов. Проводилась регистрация электрокардиограммы, артериальное давление измерялось прямым методом в правой общей сонной артерии. На первом этапе проводилось изучение параметров стимуляции, воспроизводимо индуцирующих замедление частоты ритма и не приводящих к повреждению нерва. На втором этапе проводилось тестирование режимов интермиттирующей стимуляции, способной преодолеть эффект «ускользания» снижения частоты ритма. **Результаты.** Во время эксперимента у 5 животных были выявлены следующие параметры тока, вызывающие воспроизводимый эффект снижения частоты ритма на $30 \pm 20\%$ и не вызывающие видимого повреждения нерва: прямоугольный импульс, 30 Гц, 0,5 мс, 1–2 В (0,6–0,8 мА). При стимуляции 50 Гц было выявлено поражение ствола нерва в 1 случае. При стимуляции 20 Гц получены чрезмерное снижение частоты ритма и артериального давления. Интермиттирующая стимуляция нерва тестировалась у 4 животных и приводила к повторяемому эффекту снижения частоты ритма на $38 \pm 15\%$. Выявлено, что при длительности эпизодов стимуляции 45 сек и перерывами между эпизодами стимуляции 15 сек достигнуто приемлемое модулирование парасимпатической активности вагуса, без эффекта «ускользания» реакции частоты ритма. **Заключение.** Предложенная методика интермиттирующей стимуляции способствует проявлению вагусных эффектов на миокард и позволяет избежать эффекта «ускользания» снижения частоты ритма.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, блуждающий нерв, стимуляция, эффект «ускользания», сердечный ритм

Для цитирования: Полежаенко И. И., Олейников Д. А., Лукичев В. Ю., Хромыхин А. А., Крылова М. А., Сонин Д. Л. и др. Интермиттирующая стимуляция блуждающего нерва для преодоления эффекта «ускользания» реакции частоты сердечных сокращений. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):674–683. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-674-683

Intermittent vagus nerve stimulation allows preventing the “escape” effect of heart rhythm changes

Ya. I. Poleshchenko^{1*}, D. A. Oleinikov^{1*}, V. Yu. Lukichev²,
D. A. Khromikhin², M. A. Krylova², D. L. Sonin^{1,3},
A. A. Karpov¹, P. Yu. Shubina¹, E. S. Protsak¹,
D. S. Lebedev^{1,4}, M. M. Galagudza^{1,3}, S. M. Minasian^{1,3},
E. N. Mikhaylov^{1,4}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Baltic State Technical University “Voenmeh” n. a. D. F.
Ustinov, St Petersburg, Russia

³ First Pavlov First Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State Electrotechnical University “LETI”,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dmitry A. Oleinikov,
Institute of Experimental Medicine,
Research Laboratory of Bioprosthesis
and Cardioprotection, Neuromodulation
laboratory, Department
for Arrhythmology, Almazov
National Medical Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: oleynikov_da@almazovcentre.ru

Received 30 September 2018,
accepted 20 October 2018.

* Co-authors Ya. I. Poleshchenko and D. A. Oleinikov equally contributed to this study and both are considered as first authors.

Abstract

Background. Vagus nerve stimulation has been proposed for the treatment of a number of diseases. The positive effects of vagus nerve stimulation on ischemic and reperfusion myocardial injury has been tested in experimental models. However, the escape effect of vagus activation on heart rate and the methodology to overcome this effect have not been reported properly. **Objective.** The purpose of the study is to evaluate parameters of prolonged stimulation that decrease heart rate and allow overcoming the escape effect of vagus nerve activation. **Design and methods.** We used Wistar rats ($n = 9$). Cervical section was performed under general anesthesia. Left vagus nerve isolated from adjacent tissue was contacted with custom stimulation electrodes and a custom pulse generator. Blood pressure was measured in the right common carotid artery. Limb electrocardiogram was continuously recorded. First, stimulation parameters repeatedly evoking vagal reaction (decrease in heart rate) without nerve damage were evaluated. Second, parameters of intermittent stimulation that allowed repeat and consistent heart rate decrease were assessed. **Results.** During experiments, in 5 animals the following parameters leading to sustained $30 \pm 20\%$ heart rate reduction were found: rectangular pulse, 30 Hz, 0,5 ms, 1–2 V (0,6–0,8 mA). Stimulation with 50 Hz frequency led to nerve damage in 1 case. Stimulation with 20 Hz frequency led to heart rate over-suppression of heart rate and blood pressure. Intermittent nerve stimulation was tested in 4 animals and led to repeated heart rate decrease by $38 \pm 15\%$. The parameters which helped to avoid escape effect on heart rate change were the following: the length of stimulation episode of 45 s and interruption of stimulation for 15 s. **Conclusion.** Intermittent electrical stimulation evokes vagal reactions on heart rate and allows overcoming the escape effect of vagal activation.

Key words: autonomic nervous system, vagus nerve, stimulation, escape effect, heart rate

For citation: Poleshchenko YaI, Oleinikov DA, Lukichev VYu, Khromikhin DA, Krylova MA, Sonin DL et al. Intermittent vagus nerve stimulation allows preventing the "escape" effect of heart rhythm changes. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):674–683. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-674-683

Введение

Электрическая стимуляция блуждающего нерва была предложена для лечения целого ряда заболеваний: эпилепсии, сердечной недостаточности, ожирения. Активация блуждающего нерва также приводит к снижению артериального давления (АД). К настоящему времени опубликованы результаты, которые демонстрируют возможность уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в процессе обратимой окклюзии коронарной артерии на фоне электрической стимуляции блуждающего нерва [1–3]. Теоретическое обоснование данного предполагаемого феномена заключается в лизитропном, отрицательном инотропном и отрицательном хронотропном эффекте парасимпатической нервной системы, воспроизводимом при электрической активации блуждающего нерва. Известно, что уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (и в меньшей степени — силы) способствует лучшей переносимости миокардом ишемии, с чем, в том числе, связан хорошо известный и используемый на практике доказанный антиишемический эффект бета-адреноблокаторов [4–8]. Второй предполагаемый механизм может быть связан с реализацией нейрогенного preconditionирования на фоне электростимуляции, так как стимуляция блуждающего нерва через активацию м-холинорецепторов приводит к повышению

внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что, помимо прочего, приводит к открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов [7, 9–12]. Таким образом, исследование электрической стимуляции блуждающего нерва на фоне текущей ишемии миокарда и последующей реперфузии может быть полезным в разработке дополнительных немедикаментозного и нехирургического способов ограничения размера ишемического повреждения миокарда при текущем инфаркте. Кроме того, необходимо учитывать коморбидность. Артериальная гипертензия — заболевание, имеющее широкую распространенность и ассоциированное, в том числе, с симпатическим гипертензией. В клинических исследованиях выявлено, что учащенный сердечный ритм (более 80 уд/мин) является предиктором сердечно-сосудистой смертности при сопутствующей артериальной гипертензии. В этой связи исследование применения устройств модуляции тонуса компонентов вегетативной нервной системы для контроля давления является перспективным направлением, отмеченным в ESC/ESH руководстве по ведению пациентов с артериальной гипертензией 2018 года [13].

Исследования влияния парасимпатической нервной системы на деятельность сердца путем стимуляции блуждающего нерва имеют более чем вековую историю. Известны внутриклеточные ме-

ханизмы реализации вагусных эффектов на миокард, подробно изучен процесс синаптической передачи, а также рефлексы вегетативной нервной системы, регулирующие деятельность сердца, АД и функцию других внутренних органов, изучению которых традиционно уделялось внимание [7, 10, 14]. Также известен феномен «ускользания», когда в процессе относительно длительной стимуляции эффект воздействия вагуса на миокард уменьшается, а затем вовсе прекращается [15–18]. Известны и парадоксальные эффекты блуждающего нерва, когда при определенных условиях эффект от его стимуляции меняется на противоположный. Однако в литературе отсутствуют данные о конкретных параметрах электрической стимуляции блуждающего нерва, способных приводить к воспроизводимой реакции снижения ЧСС у конкретного вида животных, а также параметрах стимуляции нерва, позволяющих преодолеть эффект «ускользания».

Данное исследование является пилотным и проводилось для отработки параметров стимуляции блуждающего нерва в последующих экспериментах.

Целью работы явилось изучение в условиях острого эксперимента у крысы параметров стимуляции левого блуждающего нерва, вызывающих снижение ЧСС, а также параметров интермиттирующей стимуляции, позволяющих добиться воспроизводимого снижения частоты ритма без эффекта «ускользания».

Материалы и методы

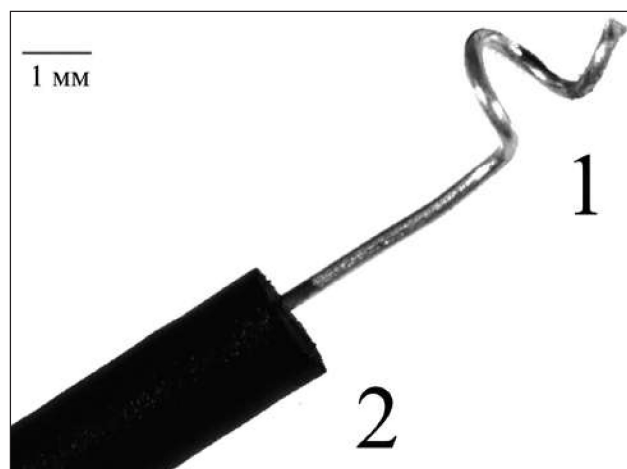
Исследование проводилось на крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г, наркотизированных хлоралгидратом внутривенно в дозе 450 мг/кг. После фиксации животного на термостатическом столике осуществлялся продольный срединный разрез на шее, выделялся сонный сосудисто-нервный пучок слева. С применением микрохирургической техники выделялся ствол левого блуждающего нерва на протяжении 1,5–2 см и изолировался от окружающих тканей полиэфирной прокладкой. Затем выделялась правая общая сонная артерия и катетеризировалась с целью прямого измерения системного АД с помощью программно-аппаратного комплекса, позволяющего в режиме реального времени мониторировать величину давления жидкости с расчетом систолического и диастолического АД по получаемой кривой. После завершения хирургических манипуляций животному подключались электроды для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в 3 стандартных отведениях. При этом в процессе вывода кри-

ЭКГ на экран определялись ритм сердца, наличие/отсутствие аритмий и их тип, ЧСС.

Генератор электрических импульсов. Для проведения экспериментов был разработан генератор электрических импульсов с требованиями к характеристикам воспроизводимых электрических параметров сигнала с возможностью программной реконфигурации задаваемого на стимуляцию сигнала и возможностью формирования различных последовательностей задаваемых сигналов в длительный промежуток времени.

Электроды для стимуляции блуждающего нерва. Для эксперимента были разработаны стимулирующие электроды, состоящие из рабочей зоны из теплостойкой токопроводящей жилы (медная жила с серебряным покрытием); удлиняющего проводника, покрытого внешней полимерной оболочкой с изоляцией из фторопластовой пленки; соединительного разъема. Диаметр электрода составлял 0,26 мм (рис.).

Рисунок. Конфигурация дистальной части стимулирующего электрода



Примечание: 1 — рабочая зона из теплостойкой токопроводящей жилы (медная жила с серебряным покрытием); 2 — удлиняющий проводник, покрытый внешней полимерной оболочкой с изоляцией из фторопластовой пленки.

Методика наложения электродов. Два электрода для биполярной стимуляции размещались под блуждающим нервом, дистальный конец электродов изгибался для увеличения площади контакта с нервом. Расстояние между двумя электродами составляло 2–3 мм. Под нервом и электродами размещались узкие полоски перчаточной резины для изоляции от окружающих тканей и предупреждения стимуляции мышц и других нервов на шее. Для исключения шунтирования электрического тока проводилось периодическое осушение раны ватными тампонами.

Определение параметров стимуляции, вызывающие реакцию ЧСС. На основании ранее опубликованных данных проводилась оценка порогов стимуляции блуждающего нерва на частоте стимуляции 20, 30 и 50 Гц [19]. Ширина импульса 0,5 и 1 мс. Амплитуда стимуляции 0,1–8 В с шагом 0,4–0,5 В. При возникновении замедления синусового ритма $< 10\%$ и/или появлении АВ-блокады 2-й степени обозначался порог стимуляции нерва. Сила тока стимуляции повышалась пошагово, пока реакция ЧСС не переставала усиливаться. Определялось состояние нерва при визуальном контроле под увеличением $\times 3,5$ с помощью бинокулярной лупы (Magnifier, Китай).

Определение параметров интермиттирующей стимуляции. Проводилось тестирование стимуляции различной длительностью «пачки» стимуляции с изменением интервала между включениями стимуляции. Определялось наиболее короткое время стимуляции, при котором не происходило эффекта «ускользания», то есть частота синусового ритма возвращалась к исходному значению (отличие от базовой ЧСС $< 10\%$), а также восстанавливалось АВ-проведение 1:1.

Для этой цели применялся ток стимуляции $+ 10\%$ от порогового значения. Длительность стимуляции измерялась от начала включения до момента «ускользания» эффекта по изменению частоты желудочковых сокращений, то есть восстановление ЧСС до исходного значения (до 10% от исходного значения). Для исключения кумулятивного эффек-

та стимуляции промежутки между эпизодами стимуляции были максимальными и составляли не менее 3 мин.

Также определялся наиболее короткий промежуток времени между включениями стимуляции, при котором сохранялся выраженный эффект замедления ЧСС и/или возникала АВ-блокада 2:1, 3:1. Для этой цели применялся ток стимуляции $+ 10\%$ от порогового значения. Включение стимуляции проводилось на интервал, соответствующий минимальному сроку сохранения эффекта снижения ЧСС. Промежутки между включениями стимуляции сокращались от 3 минут до 5 секунд с шагом 5 секунд. Минимальным интервалом между стимуляциями являлся тот, при котором сохранялась выраженность реакции снижения ЧСС.

Исследование было рассмотрено и одобрено комиссией по контролю содержания и использованию лабораторных животных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России от 24.06.2018.

Значения переменных представлены в числовых выражениях, средние — в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение», применялись методы параметрической статистики.

Результаты

Определение параметров стимуляции, вызывающие реакцию ЧСС. На этом этапе эксперимента был проведен эксперимент на 5 крысах. У всех 5 крыс эффект изменения ЧСС более чем 10% был достигнут при стимуляции нерва при следующих параметрах: 20,

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ СТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА И ТИПЫ РЕАКЦИЙ НА СТИМУЛЯЦИЮ

Ширина импульса	Амплитуда импульса	Частота стимуляции		
		20 Гц (N = 4)	30 Гц (N = 5)	50 Гц (N = 1)
0,1 мс	0,75–3 В	Нет эффекта снижения ЧСС	Нет эффекта	Снижение ЧСС 10–15%
0,5 мс	$< 0,75$ В	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффек
	0,75 В	Снижение ЧСС 10–20%	Снижение ЧСС $< 10\%$	Снижение ЧСС $< 10\%$
	1 В	Выраженное снижение ЧСС $> 50\%$	Снижение ЧСС $> 10\%$	Снижение ЧСС $> 10\%$
	2 В	Полная АВ-блокада	Снижение ЧСС $> 10\%$	Снижение ЧСС $> 10\%$
	3 В	Полная АВ-блокада	Снижение ЧСС $> 10\%$	Снижение ЧСС $> 10\%$
	4 В	Полная АВ-блокада	Снижение ЧСС $> 30\%$	Снижение ЧСС $> 10\%$
	5 В	Полная АВ-блокада	Снижение ЧСС $> 30\%$; эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии	Повреждение нерва (N = 1)

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

30 и 50 Гц; 0,5 мс; от 1 до 5 В. Снижение частоты желудочковых сокращений за счет синусовой брадикардии и/или АВ-блокады составило $30 \pm 20\%$ (развитие АВ-блокады 2:1 отмечено у одного животного, 3:2 — еще у одного; замедление синусового ритма зарегистрировано у всех животных). Поскольку в одном случае при стимуляции 50 Гц с амплитудой 5 В было выявлено повреждение нерва (изменение цвета и снижение реакций ЧСС при повторных попытках стимуляции), данная частота стимуляции была признана неприемлемой для длительных экспериментов. При частоте стимуляции 20 Гц были получены гемодинамически значимые реакции (табл. 1). Таким образом, частота 30 Гц и ширина импульса 0,5 мс были приняты как оптимальные для проведения дальнейших экспериментов.

Определение параметров интермиттирующей стимуляции. Эксперимент проводился на 4 крысах. В качестве критерия «ускользания» было принято увеличение ЧСС во время проводимой стимуляции с достижением частоты не ниже -10% от исходной. Тесты длительной стимуляции до достижения эффекта «ускользания» проводились не менее 5 раз у каждого животного (5–10 циклов стимуляции). Среднее значение снижения ЧСС

составило $38 \pm 15\%$. Среднее время, при котором развивался эффект «ускользания», составило 116 ± 69 с (минимальное значение 45 с).

Следующим этапом проводилось определение максимального интервала между стимуляциями, позволяющего добиваться воспроизводимой реакции снижения ЧСС при длительности каждого включения стимуляции на минимальное значение (45 с). Для определения воспроизводимости реакций проводилось минимум 3 эпизода стимуляции с одинаковыми параметрами. Эпизоды стимуляции повторялись с уменьшением интервала между включениями стимулятора на 5 с, начиная с 3 минут. Среднее значение снижения ЧСС во время стимуляции составило $36 \pm 13\%$. Среднее значение интервала между стимуляцией, позволяющего получить воспроизводимое снижение ЧСС, составило 10 ± 3 с (максимальное значение 15 с). На основании полученных данных были получены значения минимальной длительности стимуляции и максимального интервала между стимуляцией, позволяющие преодолеть «ускользание» эффекта снижения ЧСС — цикл, состоящий из 45 с стимуляции и 15 с перерыва.

Интермиттирующая стимуляция блуждающего нерва проводилась на 3 животных с определением эффекта снижения ЧСС во время нанесения импульса.

Таблица 2

ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Определение наименьшей длительности сохранения эффекта снижения ЧСС				
Номер животного	Время до эффекта «ускользания» при стимуляции	Длительность интервала между стимуляцией	Снижение ЧСС	Параметры тока
1	45–120 с	> 3 мин	50%	30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА)
2	120–300 с	> 3 мин	30%	30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА)
3	90–210 с	> 5 мин	50%	30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА)
4	60–135 с	> 3 мин	20%	30 Гц; 0,5 мс; 2 В (0,8 мА)
Определение наименьшего интервала между стимуляцией с воспроизведением выраженности реакции ЧСС				
Номер животного	Длительность стимуляции	Минимальный интервал между стимуляцией, при котором не возникает «ускользания» эффекта последующей стимуляции	Снижение ЧСС	Параметры тока
1	45 с	10–15 с	50%	30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА)
2	45 с	5–10 с	30%	30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА)
3	45 с	10 с	50%	30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА)
4	45 с	10 с	20%	30 Гц; 0,5 мс; 2 В (0,8 мА)

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

сов. Длительность интермиттирующей стимуляции составила 30–35 минут. Сохранение эффекта снижения ЧСС достигнуто у всех трех животных (снижение ЧСС на $37 \pm 18\%$ от исходного значения каждом включении стимуляции). После завершения циклов 30-минутной стимуляции проводилась визуальная оценка состояния нерва. По завершении эксперимента изменений цвета нерва и его структуры выявлено не было (табл. 2).

Состояние стимулирующих электродов. При исследовании электродов под микроскопом с увеличением $\times 8$ и $\times 16$ после проведения экспериментов их состояние оценивалось как удовлетворительное во всех случаях. Сопротивление электродов до и после экспериментов было одинаковым и составляло $1,1\text{--}1,2\text{ ОМ}$.

Обсуждение

В данном исследовании были выявлены специфические параметры стимуляции цервикального сегмента вагуса для длительного сохранения его отрицательного хронотропного эффекта (снижения частоты ритма сердца). Наиболее подходящими характеристиками для достижения эффекта были: частота 30 Гц, ширина импульса 0,5 мс, при напряжении от 1 до 2 В. Данные параметры объясняются физиологическими особенностями нервных волокон вагуса и свойствами электродов.

Для преодоления эффекта «ускользания» предложена интермиттирующая стимуляция, в результате чего сохраняется воспроизводимая реакция снижения ЧСС при повторной активации стимуляции после коротких периодов выключения.

Вагус — нерв смешанного типа, несущий 80 % чувствительных волокон и 20 % двигательных. Кардиоваскулярные эффекты вагуса включают контроль ЧСС и колебания системного АД [19, 20]. Однако эффекты левой и правой ветвей вагуса несколько отличаются: правая ветвь в большей степени контролирует пейсмекерную функцию синусового узла, в то время как левая на проведение импульса через атриовентрикулярный узел. В данном эксперименте стимуляция проводилась слева, так как стимуляция с правой стороны может способствовать чрезмерной брадикардии и гипотонии. Также левосторонняя стимуляция, согласно литературным данным, предпочтительнее при патологии сердечно-сосудистой системы [21–25].

По физическим и электрическим свойствам волокна вагуса делятся на 3 типа: А-, В- и С-волокна. А-волокна отвечают за передачу болевых, температурных, тактильных ощущений и тонуса мышц;

передают импульсы от механорецепторов кардиопульмональной системы; для их стимуляции нужен ток невысокой мощности (0,2 мА) с широкой амплитудой импульса (30–90 мс). В-волокна отвечают за вазомоторные и висцеромоторные функции; также относятся к механорецептивному классу кардиопульмональной системы; их стимуляция требует большей мощности (до 0,6 мА) и более узкого импульса (10–20 мс). С-волокна отвечают за вазомоторные и висцеромоторные функции, также передают болевые, температурные, тактильные ощущения; относятся к хеморецепторному классу нервных волокон кардиопульмональной системы; для их стимуляции нужен ток мощностью до 6 мА с узкой шириной импульса до 6 мс. Частота стимуляции и вольтаж у всех типов волокон ограничены свойствами живой ткани, лимитирующими параметрами являются частота от 20 до 30 Гц и напряжение не выше 5–6 В ввиду необратимой биологической деградации нервных волокон при превышении указанных показателей [20, 26–28].

Как показано в предыдущих работах, значимыми для клинической практики являются эффекты, ассоциированные со стимуляцией волокон вагуса В и С типа. Эти эффекты рассматриваются как часть терапии эпилепсии, депрессии, тревожных расстройств, когнитивных дисфункций, мигрени и других патологических состояний. Для сердечно-сосудистой системы также значимо влияние этих волокон на системное АД и ЧСС. В экспериментальных работах показан отрицательный хронотропный эффект стимуляции отдельно В-, отдельно С-волокон и их комбинации. Большим плюсом является потенциальная возможность селективно стимулировать данные типы волокон [29–31].

Одним из интересных эффектов продолжительной стимуляции является эффект ускользания. Время развития эффекта ускользания может варьировать в зависимости от предшествующего состояния симпатoadреналовой системы, тонуса парасимпатической системы, интенсивности и продолжительности стимулирующего фактора [15, 32, 33]. В случае данного исследования ключевую роль играли параметры стимуляции и продолжительность. Предложенные параметры позволяют уменьшить степень ответа симпатической нервной системы за счет комбинированного вовлечения в стимуляцию волокон вагуса В и С типа, а также постепенной деполяризации миелинизированных и немиелинизированных нервных окончаний. Данные явления могут объясняться электрической природой потенциалзависимых ионных насосов нервных волокон. В чувствительных волокнах (С типа)

присутствует большое количество натрий-ионных насосов, способствующих быстрой деполяризации и развитию ва- -зависимых эффектов, в то время как длительное сохранение эффектов стимуляции парасимпатических нервов поддерживается за счет В-волокон, обусловленных влиянием высвобождаемого ацетилхолина на “G-protein gated” калиевые каналы (IKACH). Таким образом, сохранение эффекта стимуляции и отдаление развития эффекта ускользания, возможно, обусловлено двойным воздействием на сердце за счет потенциалзависимых ионных каналов и хеморецепторной системы, а также достаточным временным промежутком для реполяризации нейронов [34, 35]. Непрямым фактором, способствующим поддержанию эффектов стимуляции, является система постганглионарных парасимпатических ганглиев миокарда, которая может тормозить избыточную стимуляцию вагуса на уровне непосредственно миокарда, то есть подобранные параметры практически не приводят к торможению стимуляции на уровне тканевых скоплений нейронов парасимпатической нервной системы.

Практическая значимость результатов работы заключается в использовании предложенной методологии стимуляции в экспериментальных работах при стимуляции блуждающего нерва, в том числе на модели ишемии и реперфузии при окклюзии коронарных артерий. Также можно отметить, что стойкость получаемого эффекта от стимуляции может иметь особое значение для пациентов со стойкой артериальной гипертензией и может быть предложена в качестве дополнительной терапии.

К ограничениям исследования следует отнести небольшое количество животных, использованных в эксперименте, однако размер выборки был достаточен для разработки методологии стимуляции.

Заключение

Определены параметры биполярной стимуляции блуждающего нерва, вызывающие снижение ЧСС и не приводящие к повреждению нерва. Показано, что интермиттирующая стимуляция позволяет преодолеть эффект «ускользания» активации блуждающего нерва, предложены конкретные временные интервалы стимуляции и продолжительность промежутков между стимуляциями.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 18–29–02036 и 18–315–20050. / The study was partly supported by the grants of the Russian Foundation of Fundamental Studies, projects № 18–29–02036 and № 18–315–20050.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Vanoli E., De Ferrari G, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991;68(5):1471–1481.
2. Schwartz P, Zuanetti G. Role of the autonomic nervous system in reperfusion arrhythmias. *J Moll Cell Cardiol.* 1988;20 (Suppl. 2):113–118.
3. Zuanetti G, De Ferrari GM, Priori SG, Schwartz PJ. Protective effect of vagal stimulation on reperfusion arrhythmias in cats. *Circ Res.* 1987;61(3):429–435.
4. De Ferrari, Vanoli E, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal reflexes and survival during acute myocardial ischemia in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Am J Physiol.* 1991;261(1 Pt. 2): H63–H69.
5. Corr P, Gills R. Role of the vagus nerves in the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Circulation.* 1974;49 (1):86–97.
6. Martins JB, Zipes DP. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res.* 1980;46(1):100–110.
7. Thoren P. Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1979;86:1–94.
8. Sebastien PJ, Wouten RB, Veldkamp MW. Treatment of atrial and ventricular arrhythmias through autonomic modulation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;1(6):497–508.
9. Vanoli E, De Ferrari G. Prevention of life-threatening arrhythmias by pharmacologic stimulation of the muscarinic receptors with oxotremorine. *Am Heart J.* 1992;124(4):883–890.
10. Kalla M, Herring N, Paterson DJ. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Auton Neurosci.* 2016;199:29–37. doi:10.1016/j.autneu.2016.08.016
11. Lakkata EG, Maltsev VA, Vinogradova TM. A coupled SYSTEM of intracellular Ca²⁺ clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the hearts pacemaker. *Circ Res.* 2010;106(4):658–673. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.206078
12. Schultz R, Rassaf T, Massion PB, Kelm M, Balligand JL. Recent advances in the understanding of the role of the nitric oxide in cardiovascular homeostasis. *Pharmacol Ther* 2005;108 (3):225–256.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39 (33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
14. Schwartz P, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res.* 1973;32 (2):215–220.
15. Karemaker JM. How the vagus nerve produces beat-to-beat heart rate variability; experiments in rabbits to mimic in vivo vagal patterns. *J Clin Transl Res.* 2015;1(3):190–204.
16. Raper C, Wale J. Sympathetic involvement in vagal escape and the effects of beta-receptor blocking drugs. *Eur J Pharmacol.* 1969;8(1):47–57.
17. Obrink KJ, Essex HE. Chronotropic effects of vagal stimulation and acetylcholine on certain mammalian hearts with special reference on the mechanism of vagal escape. *J Am Physiol.* 1953;174(2):321–330.

18. Wallace AG, Dogget WM. Pacemaker activity during vagal escape rhythms. *Circ Res.* 1964;15(2):93–102.
19. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(3):493–500.
20. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):287–295.
21. Chen M, Yu L, Ouyang F, Liu Q, Wang Z, Wang S et al. The right side or left side of non-invasive transcutaneous vagus nerve stimulation: based on conventional wisdom or scientific evidence. *Intern J Cardiol.* 2015;187:44–45. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.351
22. Ardell L, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol.* 1986;251(4 Pt 2):H764–H773.
23. Pelleg A, Hurt CM, Soler-Baillo JM, Polansky M. Electrophysiological-anatomic correlates of ATP-triggered vagal reflex in dogs. *Am J Physiol.* 1993;265(2 Pt 2):H681–H690.
24. Hamann JJ, Ruble SB, Stolen C, Wang M, Gupta RC, Rastogi S et al. Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(12):1319–1326.
25. Spuck S, Tronnier V, Orosz I, Schönweiler R, Sepehrnia A, Nowak G et al. Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. *Neurosurgery.* 2010;67 (2 Suppl. Operative):489–494.
27. Erlanger J, Gasser ILS. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. *Am J Physiol.* 1930;92 (1):43–82.
28. Woodbury DM, Woodbury JW Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia.* 1990;31 (Suppl 2): S7–S19.
29. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal-stimulation. *Epilepsia.* 1992;33(6):1005–1012.
30. Malliani M, Pagani M, Lombardi F. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84 (2):482–492.
31. Chase MH, Sterman MB, Clemente CD. Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol.* 1966;16(1):36–49.
32. Jones JFX, Wang Y, Jordan D. Heart rate responses to selective stimulation of cardiac vagal C fibers in anesthetized cats, rats and rabbits. *J Physiol.* 1995;489(Pt 1):203–214.
33. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol.* 1989;256(1 Pt 2):H142–H152.
34. Mokrane A, LeBlanc AR, Nadeau R. Transfer function analysis of vagal control of heart rate during synchronized vagal stimulation. *Am J Physiol.* 1995;269(6 Pt 2): H1931–H1940.
35. Mesirca P, Marger L, Toyoa F. The G-protein-gated K⁺ channel, IK_{ACH}, is required for regulation of pacemaker activity and recovery of resting heart rate after sympathetic stimulation. *J Gen Physiol.* 2013;142(2):113–126.
36. Undem BJ, Chuaychoo B, Lee MG, Weinreich D, Myers AC, Kollarik M. Subtypes of vagal afferent C-fibers in guinea-pig lungs. *J Physiol.* 2004;556(Pt 3):905–917.

Информация об авторах

Полещенко Яна Игоревна — зоолаборант питомника лабораторных животных ЦДТИ ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: poleschenko_yai@almazovcentre.com;

Олейников Дмитрий Аркадьевич — младший научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, ИЭМ, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, млад-

ший научный сотрудник НИЛ нейромодуляции ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: oleynikov_da@almazovcentre.ru;

Лукичев Вадим Юрьевич — доктор экономических наук, профессор ФГБОУ ВО «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова», e-mail: lucichev@rambler.ru;

Хромихин Дмитрий Андреевич — ассистент кафедры «Радиоэлектронные системы управления» ФГБОУ ВО «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова», e-mail: хром_1@mail.ru;

Крылова Мария Анатольевна — ассистент кафедры ИА «Радиоэлектронные системы управления» ФГБОУ ВО «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова», e-mail: maria_tiger_1996@mail.ru;

Сонин Дмитрий Леонидович — кандидат медицинских наук, заведующий НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, ЦЭБ, ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения НОИ биомедицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru;

Карпов Андрей Александрович — младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий, Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: karpov_aa@almazovcentre.ru;

Шубина Полина Юрьевна — зоолаборант питомника лабораторных животных ЦДТИ ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: shubina_pyu@almazovcentre.ru;

Процак Егор Сергеевич — зоолаборант питомника лабораторных животных ЦДТИ ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: protsak_es@almazovcentre.ru;

Лебедев Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)», e-mail: lebedev_ds@almazovcentre.ru;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru;

Минасян Саркис Минасович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии НОИ Биомедицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: minasyan_sm@almazovcentre.ru;

Михайлов Евгений Николаевич — доктор технических наук, главный научный сотрудник НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)», e-mail: mikhaylov_en@almazovcentre.ru.

Author information

Yana I. Poleshchenko, zoolaborant, Nursery for Laboratory Animals, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: poleschenko_yai@almazovcentre.com;

Dmitry A. Oleynikov, MD, Junior Researcher, Research Laboratory for Bioprosthesis and Cardioprotection, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher, Research laboratory for Neuromodulation, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: oleynikov_da@almazovcentre.ru;

Vadim Yu. Lukichev, DSc for Economical Sciences, Professor, Baltic State Technical University "Voenmeh" n.a. D. F. Ustinov, e-mail: lukichev@rambler.ru;

Dmitry A. Khromikhin, Assistant, Department for Radio-electronic Managing Systems, Baltic State Technical University "Voenmeh" n.a. D. F. Ustinov, e-mail: xpom_1@mail.ru;

Maria A. Krylova, Assistant, Department for Radioelectronic Managing Systems, Baltic State Technical University "Voenmeh" n.a. D. F. Ustinov, e-mail: maria_tiger_1996@mail.ru;

Dmitry L. Sonin, MD, PhD, Head, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, Leading Researcher, Laboratory of Circulation Biophysics, Biomedicine Institute, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru;

Andrey A. Karpov, MD, Junior Researcher, Research laboratory for Nanotechnology, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: karpov_aa@almazovcentre.ru;

Polina Yu. Shubina, zoolaborant, Nursery for Laboratory Animals, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: shubina_pyu@almazovcentre.ru;

Egor S. Protsak, zoolaborant, Nursery for Laboratory Animals, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: protsak_es@almazovcentre.ru;

Dmitry S. Lebedev, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Department of Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Saint-Petersburg Electrotechnical University "LETI", e-mail: lebedev_ds@almazovcentre.ru;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Pathophysiology, First Pavlov Medical University of St. Petersburg, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru;

Sarkis M. Minasian, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Biomedicine Department, First Pavlov Medical University of St. Petersburg, e-mail: minasyan_sm@almazovcentre.ru;

Eugene N. Mikhaylov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory for Neuromodulation, Research Department of Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Saint-Petersburg Electrotechnical University "LETI", e-mail: mikhaylov_en@almazovcentre.ru.