

Усвоение сердцем ритма блуждающего нерва у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

А. А. Нечепуренко¹, В. М. Покровский², Д. Г. Тарасов¹,
И. З. Китиашвили³, В. Г. Абушкевич²

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России,
Россия, Астраханская обл., 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4.

² Кубанский государственный медицинский университет
Россия, Краснодарский край, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.

³ Астраханский государственный медицинский университет
Россия, Астраханская обл., 414000, г. Астрахань, Бакинская, д. 121

Hearing the Vagus Nerve's Rhythm in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

Anatoly A. Nechepurenko¹, Vladimir M. Pokrovsky², Dmitriy G. Tarasov¹,
Heraclius Z. Kitiashvili³, Valery G. Abushkevich²

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia,
4 Pokrovskaya Rostcha Str., Astrakhan, 414011, Russia

² Kuban State Medical University,
4 Sedin Str., Krasnodar, 350063 Russia

³ Astrakhan State Medical University,
121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russia

Для цитирования: Нечепуренко, В.М. Покровский, Д.Г. Тарасов, И.З. Китиашвили, В.Г. Абушкевич. Усвоение сердцем ритма блуждающего нерва у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 46–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-46-53 [На русск. и англ.]

For citation: Anatoly A. Nechepurenko, Vladimir M. Pokrovsky, Dmitriy G. Tarasov, Heraclius Z. Kitiashvili, Valery G. Abushkevich. Hearing the Vagus Nerve's Rhythm in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 46–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-46-53 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: оценить усвоение сердцем ритма блуждающего нерва у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

Материалы и методы. Наблюдения выполнили у 50 пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, поступивших на катетерное лечение аритмии. Вне приступа фибрилляции предсердий, при синусном ритме, с помощью прибора ВНС-Микро и компьютерной программы для определения уровня регуляторно-адаптивного статуса организма человека проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма. Проводили картирование зоны ранней деполяризации в правом предсердии при помощи циркулярный навигационный 20-ти полюсный LASSO NAV. С помощью системы Carto-3 строили электроанатомическую изохронную модель правого предсердия на синусовом ритме. Применяли автоматический метод аннотации точек модуля CONFIDENCE. Устанавливали не менее 500 активационных точек в правом предсердии. Данные наблюдений и расчетные величины при нормальном распределении обработали параметрическими методами статистики, с использованием программ: «STATISTICA 10,0».

Результаты. Установили, что у лиц с низкими регуляторно-адаптивными возможностями длительность анамнеза фибрилляции предсердий составила $5,8 \pm 0,7$ лет, при хороших и удовлетворительных возможностях — $2,9 \pm 0,5$ лет. Коэффициент корреляции между площадью зоны ранней деполяризации в правом предсердии и длительностью заболевания по Пирсону равен 0,92.

Заключение. Длительность фибрилляции предсердий коррелирует с регуляторно-адаптивным статусом и площадью зоны ранней деполяризации в правом предсердии.

Ключевые слова: блуждающий нерв; пароксизмальная фибрилляция предсердий

Summary

Purpose of the study: to evaluate hearing the vagus nerve's rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

Адрес для корреспонденции:

Ираклий Зарабович Китиашвили
E-mail: agma@astranet.ru

Correspondence to:

Irakli Z. Kitiashvili
E-mail: agma@astranet.ru

Materials and methods. Observations were carried out in 50 patients with paroxysmal atrial fibrillation who were admitted for catheter-based treatment of arrhythmia. Cardiorespiratory synchronism test was carried out not in atrial fibrillation attack during sinus rhythm with the help of VNS-Micro instrument and software determining the regulatory adaptive status of the human body. The early depolarization zone in the right atrium was mapped using circulatory navigation 20-pole LASSO NAV. Carto-3 system was used to build an electro-anatomic isochronous model of sinus rhythm of the right atrium. The automatic method of annotation of CONFIDENCE module points was applied. At least 500 activation points in the right atrium were set. The observational data and computed values, subject to normal distribution, were processed by parametric statistic techniques using STATISTICA 10.0 software.

Results. It has been established that in subjects with low regulatory adaptive capabilities, the length of atrial fibrillation anamnesis amounted to 5.8 ± 0.7 years, and in case of good and satisfactory capabilities — 2.9 ± 0.5 years. The Pearson correlation coefficient between the area of early depolarization zone in the right atrium and disease duration was equal to 0.92.

Conclusion. The length of atrial fibrillation correlates with the regulatory adaptive status and area of the early depolarization zone in the right atrium.

Keywords: vagus nerve; paroxysmal atrial fibrillation

DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-46-53

Введение

Наиболее частым нарушением сердечно-го ритма является фибрилляция предсердий. Главная опасность фибрилляции предсердий — кардиогенные тромбоэмболии с увеличением риска развития инсульта в 4–5 раз [1–4]. Приблизительно 15% всех ишемических инсультов в зрелом возрасте обусловлены фибрилляцией предсердий, а в возрасте 80–89 лет — 24% [1]. Фибрилляция предсердий является критическим состоянием, требующим эффективного лечения пациента. Часто такие больные попадают в реанимационные отделения.

Лечение фибрилляции предсердий лекарственными препаратами является не всегда эффективным [5]. Поэтому ведется поиск иных методов терапии.

В тех случаях, когда антиаритмические препараты оказываются малоэффективными, в некоторых случаях применяют радиочастотную абляцию устьев легочных вен [7, 8].

Другим методом является электростимуляции блуждающего нерва, предложенная для лечения фармакорезистивной эпилепсии и депрессии [9–11], и нашедшая свое применение в кардиологии, в частности, при лечении пароксизмальной фибрилляции предсердий [12–14]. Эффект электростимуляции блуждающего нерва объясняют тем, что она подавляет активность звездчатого ганглия и приводит к снижению частоты фибрилляции предсердий [15]. Таким образом, стимуляция блуждающего нерва подавляет фибрилляцию предсердий [16].

С позиций традиционных представлений это объясняется следующим образом. Повышение активности симпатической системы приводит к укорочению потенциалов действия, что в свою очередь, способствует возбуждению по типу повторного входа и разви-

Introduction

The most frequent heart rhythm disorder is the atrial fibrillation. The main danger of atrial fibrillation is cardiogenic thromboembolism with 4–5-fold rise of the risk of stroke [1–4]. Approximately 15% of all ischemic strokes at a mature age are caused by atrial fibrillation, and 24% — at an age of 80–89 years [1]. Atrial fibrillation is a critical condition that requires effective patient management. Such patients are often admitted to ICU.

Treatment of atrial fibrillation with medicinal drugs is not always effective [5]. Hence, other therapeutic methods are sought.

In cases when anti-arrhythmia drugs turn to have poor efficacy, radiofrequency ablation of pulmonary vein entries is applied [7, 8].

Another method is electric stimulation of vagus nerve that was suggested as a treatment of pharmacoresistant epilepsy and depression [9–11], and has been employed in cardiology, specifically, in treatment of paroxysmal atrial fibrillation [12–14]. The effect of vagus nerve electrical stimulation is explained by the fact that it suppresses the stellate ganglion activity and leads to reduced frequency of atrial fibrillation [15]. Therefore, vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation [16].

From a viewpoint of conventional conceptions, it is explained as follows. Increase of the sympathetic system activity results in action potential shortening, which, in turn, assists excitation of the type of re-entry and development of early post-depolarization during the third phase by means of diastolic increase of intracellular calcium [17, 18].

Vagus nerve stimulation by low-voltage current below the threshold that caused heart rhythm slowing down and prolongation of the effective refractory period reduces the sympathetic system ability to cause atrial fibrillation [12]. These data are based on classical conceptions concerning tonic influence of vagus nerve on heart rhythm. At the

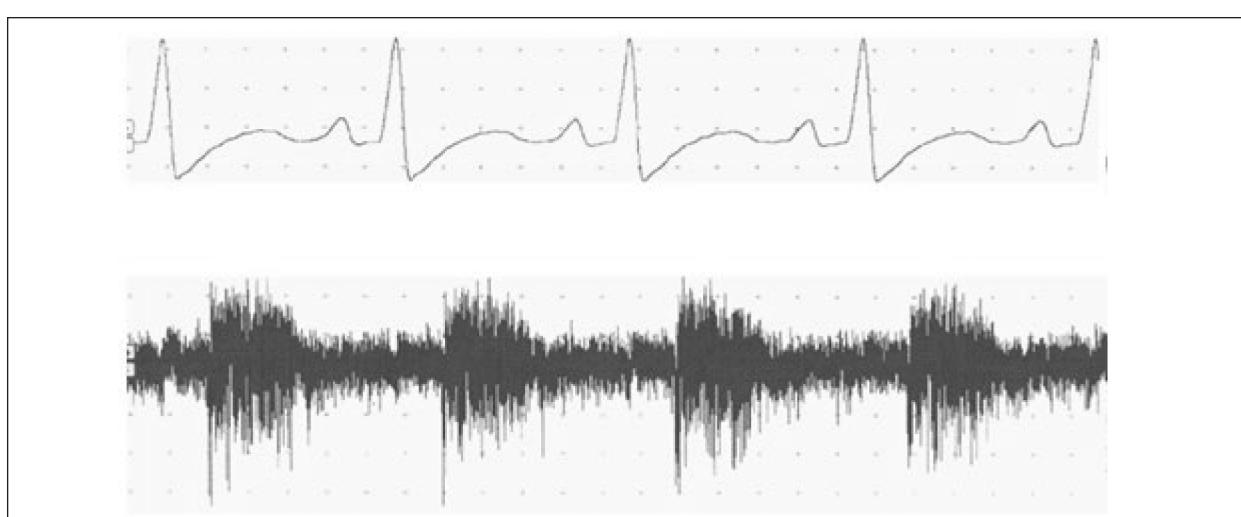


Рис. 1. Залпы нервных импульсов в блуждающем нерве, приуроченные к ритму сердца кошки при поверхностном наркозе (данные собственных наблюдений).

Верхняя запись — ЭКГ. Нижняя запись — нейrogramма блуждающего нерва.

Fig. 1. Volleys of nerve impulses in the vagus nerve, confined to the rhythm of the heart of a cat with superficial anesthesia (data of own observations).

The top record is an ECG. Lower entry — vagus nerve neurogram.

тию ранней постдеполяризации в третью фазу путем диастолического увеличения внутриклеточного кальция [17, 18].

Стимуляция блуждающего нерва низковольтным током ниже порога, который вызывал замедления ритма сердца, повышение эффективного рефрактерного периода, снижает способность симпатической системы вызывать фибрилляцию предсердий [12]. Эти данные построены на классических представлениях о тоническом влиянии блуждающего нерва на сердечный ритм. В то же время естественная импульсация в сердечных волокнах блуждающего нерва носит залповый характер, что видно на рис. 1.

В связи с этим заслуживают внимания представления об иерархической системе ритмогенеза сердца, согласно которым ритм сердца в естественных условиях в целостном организме зарождается в головном мозге в форме залпов нервных импульсов, по блуждающим нервам передается к синоатриальному узлу, воспринимается им и воспроизводится в виде синусового ритма. При подавлении генерации ритма сердца в головном мозге (наркоз) или блокаде проведения возбуждения по блуждающим нервам, а также изоляции сердца (при трансплантации) включается внутрисердечный генератор ритма сердца (пейсмекер синоатриального узла) [19].

Таким образом, выявление и оценка восприятия ритма блуждающего нерва сердцем является актуальной.

Установить факт усвоения сердцем ритма головного мозга через блуждающие нервы можно при помощи функциональной пробы

одновременно, естественная импульсация в блуждающем нерве имеет природу залпов как это можно увидеть на фиг. 1.

В этом соединении, стоит отметить концепции о иерархической системе генеза сердечного ритма согласно которой сердечный ритм в естественных условиях в целостном организме зарождается в мозге в виде залпов нервных импульсов, передается по блуждающим нервам к синоатриальному узлу, воспринимается им и воспроизводится как синусовый ритм. Когда генерация сердечного ритма в мозге подавлена (наркоз) или проведение возбуждения по блуждающим нервам блокировано (например, в случае изоляции сердца во время трансплантации), интракардиальный генератор сердечного ритма (пейсмекер синоатриального узла) активируется [19].

Следовательно, идентификация и оценка восприятия ритма блуждающего нерва сердцем являются актуальными.

Факт восприятия мозгового ритма сердцем через блуждающие нервы может быть установлен с помощью функционального теста на кардиореспираторную синхронию [20, 21] и путем увеличения зоны ранней деполяризации в правом атриуме [22].

Цель исследования — оценка кардиального восприятия ритма блуждающего нерва сердцем у пациентов с пароксизмальной аритмией и не во время приступа — во время синусового ритма.

Materials and Methods

Оbservations were carried out in 50 patients admitted for catheter-based treatment of paroxysmal atrial fibrillation to the unit of surgical treatment of complex heart rhythm disorders and electrocardiostimulation of the Federal State Budgetary Institution Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Rus-

сердечно-дыхательного синхронизма [20, 21] и через увеличение зоны ранней деполяризации в правом предсердии [22].

Цель работы — оценить усвоение сердцем ритма блуждающего нерва у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий вне приступа — при синусовом ритме.

Материал и методы

Наблюдения выполнили у 50 пациентов, поступивших на катетерное лечение пароксизмальной фибрилляции предсердий в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электроакардиостимуляции ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России г. Астрахань. После аблации пациенты сутки находились в реанимационном отделении, а затем переводились до выписки в общие палаты.

Вне приступа фибрилляции предсердий, при синусовом ритме, с помощью прибора ВНС-Микро (ООО «Нейрософт». г. Иваново) и компьютерной программы для определения уровня регуляторно-адаптивного статуса организма человека [23] проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). После записи исходных пневмограммы и ЭКГ испытуемому предлагали дышать в такт появляющейся на мониторе команде «Выдох», которая задавалась компьютером по специально созданной программе. Продолжительность пробы составляла 60 секунд. Автоматически устанавливались наличие или отсутствие синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением. При первой пробе задавали частоту на 5% ниже исходного ритма. Через несколько минут после ее окончания, необходимых пациенту для восстановления частоты сердцебиений и дыхания на начальном уровне, пробы повторялись с последующим 5% ростом частоты команды «Выдох» на экране монитора. Находили минимальную и максимальную границы диапазона синхронизации, а по разности между ними — диапазон СДС. Определяли длительность развития СДС на минимальной границе диапазона, индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС), как отношение диапазона к длительности развития СДС, умноженное на 100 [24, 25]. По ИРАС оценивали регуляторно-адаптивные возможности (РАВ) [20]: высокие (ИРАС >100 баллов), хорошие (ИРАС 50–99 баллов), удовлетворительные (ИРАС 25–49 баллов), низкие (ИРАС 10–24 баллов).

Проводили картирование зоны ранней деполяризации в правом предсердии. Через бедренную вену и последующие вены в полость правого предсердия вводили циркулярный навигационный 20-ти полюсный LASSO NAV. С помощью системы Carto-3 была построена электроанатомическую изохронную модель правого предсердия на синусовом ритме. Референтный канал выбрали по максимальной амплитуде QRS во II стандартном отведении. Применили автоматический метод аннотации точек модуля CONFIDENCE. Устанавливали не менее 500 активационных точек в полости правого предсердия.

sia, Astrakhan. After ablations, patients stayed 24 hours in ICU and thereafter were transferred to general wards until discharged.

Cardiorespiratory synchronism test (CRS) was carried out in the absence of atrial fibrillation attack during sinus rhythm with the help of VNS-Micro instrument (OOO Neurosoft, Ivanovo) and software determining the regulatory adaptive status of the human body [23]. After the baseline pneumogram and ECG were recorded, the subject was asked to breath in sync with the command 'Expire' appearing on the monitor, which was set by the computer according to a program. The test lasted for 60 seconds. Presence or absence of synchronization between the set breathing rhythm and heart beats was established automatically. During the first test, the rate that was 5% lower than the baseline rhythm was set. A few minutes after the completion, which were needed for the patient to recover the heart and respiratory rate to the baseline level, tests were repeated with subsequent 5% growth of the frequency of appearance of command 'Expire' on the monitor. The minimal and maximal boundaries of the synchronization range were found, and based on the difference between them the CRS range was determined. The duration of CRS development at the minimal boundary of the range, and regulatory and adaptive status index (IRAS) as a relation of the range to the duration of CRS development multiplied by 100 were determined [24, 25]. Based on IRAS, regulatory and adaptive capabilities (RAC) were assessed [20]: high (IRAS score >100), good (IRAS score — 50–99), satisfactory (IRAS score — 25–9), low (IRAS score — 10–24).

Mapping of the early depolarization zone in the right atrium was performed. Circulatory navigation 20-pole LASSO NAV was inserted through femoral vein and subsequent veins into the right atrium cavity. Using Carto-3 system, an electro-anatomic isochronous model of the sinus rhythm of the right atrium was established. The reference channel was chosen based on the maximal amplitude of QRS in standard lead II. The automatic annotation of CONFIDENCE module points was applied. At least 500 activation points in the right atrium were set.

The observational data and computed values, subject to normal distribution, were processed by parametric statistic techniques using STATISTICA 10.0 software. The difference in the pairwise comparison of means was considered significant according to the Student's *t*-test at *P*<0.05. The calculated mean values and errors of the means were expressed as *M*±*m*. The Pearson correlation coefficient between the area of early depolarization zone in the right atrium and disease duration was determined.

Results and Discussion

In the course of CRS test, 50 patients were split into 3 groups based on RAC: 15 subjects with good RAC (IRAS score within 50.0–79.3); 29 — with satisfactory RAC (IRAS score 25.0–48.0), 6 — with low RAC (IRAS score 17.9–23.9). There was a statistically significant difference between the parameters of patients having good and satisfactory RAC (table 1).

Electro-anatomic activation maps of the right atrium's sinoatrial region differed between these groups of patients, too. The comparison of early depolarization parameters between groups with sig-

Параметры области ранней деполяризации в правом предсердии в зависимости от регуляторно-адаптивных возможностей ($M\pm m$).**Parameters of the area of early depolarization in the right atrium depending on regulatory and adaptive capabilities ($M\pm m$).**

Parameters	Parameter values at different RAC	
	Good <i>n</i> =15	Satisfactory <i>n</i> =29
The minimal boundary of the synchronization range in cardiorespiratory cycles per minute	68.1±0.6	60.1±0.2*
The maximal boundary of the synchronization range in cardiorespiratory cycles per minute	83.7±0.8	70.1±0.3*
Synchronization range in cardiorespiratory cycles per minute	15.6±0.3	9.6±0.1*
Duration of synchronization development on the minimal boundary of the range in cardiocycles	26.6±0.2	26.2±0.2
Regulatory and adaptive status score	58.6±0.7	36.6±0.2*
Early depolarization area, cm ²	6.8±0.5	2.9±0.1*
Right atrium area	166.2±4.0	152.1±3.2
Percentage of the early depolarization area	4.0±0.3	1.9±0.1*
Number of points	665.3±8.7	646.9±9.4
Lat min	-238.9±6.9	-249.2±5.6
Lat max	-143.0±4.8	-141.9±3.7

Note. Note. * — $P<0.001$ between the groups.

Примечание. Parameters — параметры; values at different RAC — значения при различных РАВ; the minimal/maximal boundary of the synchronization range in cardiorespiratory cycles per minute — минимальная/максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту; synchronization range in cardiorespiratory cycles per minute — диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту; duration of synchronization development on the minimal boundary of the range in cardiocycles — длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах; regulatory and adaptive status score — индекс регуляторно-адаптивного статуса в баллах. * — $p<0,001$ между группами.

Данные наблюдений и расчетные величины при нормальном распределении обработали параметрическими методами статистики, с использованием программ: «STATISTICA 10,0». За достоверные различия в сравнении средних величин в парных сравнениях брали *t*-критерий Стьюдента при $p<0,05$. Вычисляли $M\pm m$, *p* — показатель достоверности различий. Определяли коэффициент корреляции по Пирсону между площадью зоны ранней деполяризации в правом предсердии и длительностью заболевания.

Результаты и обсуждение

При проведении пробы СДС 50 пациентов по РАВ разделили на 3 группы: 15 человек с хорошими РАВ (ИРАС в пределах 50,0–79,3 баллов) 29 — с удовлетворительными РАВ (ИРАС 25,0–48,0 баллов), 6 — с низкими (ИРАС 17,9–23,9 баллов). Параметры пациентов с хорошими и удовлетворительными РАВ статистически значимо различались (таблица).

Электроанатомические активационные карты синотриальной области ПП у этих групп пациентов также отличались. Сопоставление параметров зон ранней деполяризации у статистически значимо различных по РАВ групп приведены в таблице, на рис. 2.

Достоверных отличий в группах по параметрам: площадь правого предсердия, количество активационных точек, параметры времени активации (Lat min и Lat max) относительно референта не наблюдали. В то же время, площадь ранней деполяризации при удовлетворительных РАВ была на 57,4%

nificantly different RAC scores ($P<0.05$) shown in table and shown on fig. 2.

We did not observe reliable difference between the groups in the following parameters: the right atrium area, the number of activation points, activation time parameters (Lat min and Lat max) relative to the reference. At the same time, the early polarization area was 57.4% smaller in case of satisfactory RAC compared to good RAC, the relation of the early depolarization area in the heart area that was decreased by 52.5%. The mean area of the early depolarization zone in the right atrium in subjects with low RAC was equal to 0.4 cm² (0.25% of the atrium area), with satisfactory RAC — 2.9 cm² (2.9%), with good RAC — 6.8 cm² (4.0%).

Therefore, significant direct correlation between IRAS determined by CRS functional test, and the sinoatrial area of the heart has been discovered.

It has been demonstrated that in subjects with low RAC, the atrial fibrillation anamnesis amounted to 5.8±0.7 years, with satisfactory RAC — 4.5±0.7 years, with good RAC — 3.8±0.5 years. The Pearson coefficient of correlation between the disease length and IRAS is 0.92. The Area of the early depolarization zone and the disease length are also correlated (Pearson's *r*=0.92).

Conclusion

The study discovered the inverse relationship between the lifetime of paroxysmal form of atrial fibrillation and parameters of regulatory and adaptive capabilities: the shorter the disease length was, the larger the regulatory and adap-

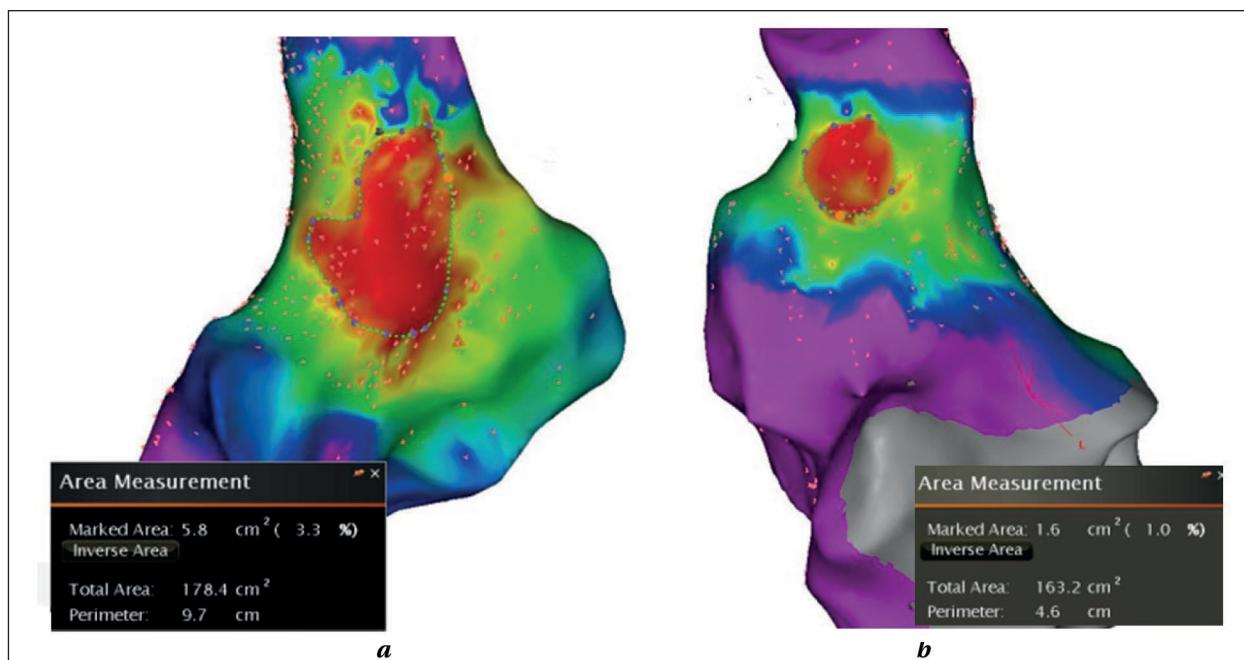


Рис. 2. Зона ранней деполяризации (обозначена красным цветом) в правом предсердии у пациента с хорошими показателями регуляторно-адаптивных возможностей (а) — ИРАС в пределах 50,0–79,3 балла и с удовлетворительными показателями регуляторно-адаптивных возможностей (б).

Fig. 2. The zone of early depolarization (marked in red) in the patient's right atrium with good indicators of regulatory and adaptive capabilities (a) — shown are IRAS values within the range of 50.0–79.3 and with satisfactory indicators of regulatory and adaptive capabilities (b).

меньше, чем при хороших РАВ. При этом отношение площади ранней деполяризации к площади сердца уменьшалось на 52,5%. Средняя площадь зоны ранней деполяризации в правом предсердии, у лиц с низкими РАВ составляла 0,4 см² (0,25% от площади предсердия), с удовлетворительными — 2,9 см² (2,9%), с хорошими — 6,8 см² (4,0%).

Таким образом, выявили статистически значимую прямую зависимость между ИРАС, определяемую по функциональной пробе СДС и площади синоатриальной области сердца.

Показано, что у лиц с низкими РАВ анамнез фибрилляции предсердий составила 5,8±0,7 лет, при удовлетворительных РАВ — 4,5±0,7 лет, при хороших 3,8±0,5 лет. Коэффициент корреляции между длительностью заболевания и ИРАС — 0,92 (по Пирсону).

Коэффициент корреляции между площадью зоны ранней деполяризации и длительностью заболевания по Пирсону также равен 0,92.

Заключение

Выявили обратную зависимость между длительностью существования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и параметрами регуляторно-адаптивных возможностей: чем длительность заболевания меньше, тем регуляторно-адаптивные возможности больше. В то же время имеется прямая зависи-

tive capabilities were. At the same time, there was a direct correlation between the parameters of regulatory and adaptive capabilities, on the one hand, and the area of the early depolarization zone in the sinoatrial region of the right atrium, on the other.

The functional test for cardiorespiratory synchronism is implemented with involvement of the vagus nerve. Parasympathetic fibers innervate the sinoatrial region. Hence, the length of paroxysmal atrial fibrillation, and regulatory and adaptive capabilities of the body directly depend on amplified parasympathetic influence on the sinoatrial region.

мость между параметрами регуляторно-адаптивных возможностей и площадью зоны ранней деполяризации в синоатриальной области правого предсердия.

В реализации функциональной пробы сердечно-дыхательного синхронизма принимает участие блуждающий нерв. Парасимпатические волокна иннервируют синоатриальную область. Таким образом, длительность пароксизмальной фибрилляции предсердий и регуляторно-адаптивные возможности организма напрямую зависят от усиления парасимпатического влияния на синоатриальную область.

Литература

1. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Аналы Аритмологии. 2012; ; (2): 5–14.
2. Дамулин И.В., Андреев Д.А. Фибрилляция предсердий и инсульт. Российский медицинский журнал. 2015; 21 (6): 41–45.
3. Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, невропсихиатрия, психосоматика*. 2015; (1): 80–86 DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-80-86
4. Gardarsdottir M., Sigurdsson S., Aspelund T., Rokita H., Launer L.J., Gudnason V., Arnar D.O. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018; 20 (8): 1252–1258. DOI: 10.1093/europace/eux220
5. Скирденко Ю.П., Шустов А.В., Жеребилов В.В., Николаев Н.А. Фибрилляция предсердий: современные проблемы и перспективы медицинского сопровождения, лечения и профилактики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12 (2): 196–203. DOI: 10.30/996/1819-6446.
6. Cheniti G., Vlachos K., Pambrun T., Hooks D., Frontera A., Takigawa M., Bourier E., Kitamura T., Lam A., Martin C., Dumas-Pommier C., Pujo S., Pillois X., Duchateau J., Klotz N., Denis A., Derval N., Jais P., Cochet H., Hocini M., Haissaguerre M., Sacher F. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1458. DOI: 10.3389/fphys.2018.01458
7. Тулеутаев Р.М., Абзалиев К.Б., Ошакпаев А., Тайманова Р.С., Ракишев Б.А., Ибраимов Т.Ю. Мини-инвазивная торакоскопическая радиочастотная абляция легочных вен при лечении фибрилляции предсердий. *Наука о жизни и здоровье. Вестник АГИУВ*, 2017; №3. — С 55–57.
8. Ang R., Earley M.J. The role of catheter ablation in the management of atrial fibrillation. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16 (3): 267–271. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-3-267
9. Арешкина И.Г., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Народова Е.А. Эффективность и безопасность стимуляции блуждающего нерва у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (1): 27–36. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36
10. Johnson R.L., Wilson Ch.G. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention *J Inflamm Res* 2018; 11: 203–213. DOI: 10.2147/JIR.S163248
11. Сыровнев В.А., Лебедев Д.С., Михайлова Е.Н. Стимуляция блуждающего нерва в кардиологии. *Трансляционная медицина*. 2017; Т. 4, № 2. С. 6–16. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-6-16
12. He W., Wang X.-Y., Zhou L., Li Z.-M., Jing X.-H., Lv Z.-L., Zhao Y.-F., Shi H., Hu L., Su Y.-S., Zhu B. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 371. DOI: 10.1186/s13063-015-0906-8.
13. Stavrakis S., Humphrey MB., Scherlag BJ., Borggrefe M., Kubo S.H., Lieberman R.A., Milasinovic G., Berman B.J., Djordjevic S., Neelagaru S., Schwartz PJ., Starling R.C., Mann D.L. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65 (9): 867–875 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.026.
14. Gold M.R., Van Veldhuisen D.J., Hauptman PJ., Borggrefe M., Kubo S.H., Lieberman R.A., Milasinovic G., Berman B.J., Djordjevic S., Neelagaru S., Schwartz PJ., Starling R.C., Mann D.L. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; . 68 (2): 149–158. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.525
15. Сыровнев В.А., Лебедев Д.С., Михайлова Е.Н. Стимуляция блуждающего нерва в кардиологии. *Трансляционная медицина* 2017; 4 (2): 23–33. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-6-16.
16. Burashnikov A., Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early after depolarization-induced triggered activity. *Circulation*. 2003; 107 (18): 2355–2360.
17. Patterson E., Lazzara R., Szabo B., Liu H., Tang D., Li Y.H., Scherlag B.J., Po S.S. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca^{2+} transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47 (6): 1196–1206.
18. Zhang Y., Scherlag BJ., Lu Z., Niu G.-D., Yamanashi W.S., Hogan C., Fields J., Ghias M., Lazzara R., Jackman W.M., Po S. Comparison of atrial fibrillation inducibility by electrical stimulation of either the extrinsic or the intrinsic autonomic nervous systems. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 2009; 24 (1): 5–10. DOI: 10.1007/s10840-008-9297-z. Epub 2008 Sep 23.
19. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. — Краснодар: Кубань-книга, 2007: 143.
20. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. — Краснодар: 2010; 243.

References

1. Filatov A.G., Tarashvili E.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Analy Aritmologii*. 2012; . (2): 5–14 [In Russ.].
2. Damulin I.V., Andreev D.A. Atrial fibrillation and stroke. *Rossijskij meditsinskij zhurnal*. 2015; 21 (6): 41–45 [In Russ.].
3. Damulin I.V., Andreev D.A., Salpagarov Z.K. Cardioembolic stroke. *Neurologiya, nejropsikhjatriya, psikhosomatika*. 2015; (1): 80–86 [In Russ.]. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-80-86
4. Gardarsdottir M., Sigurdsson S., Aspelund T., Rokita H., Launer L.J., Gudnason V., Arnar D.O. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018; 20 (8): 1252–1258. DOI: 10.1093/europace/eux220
5. Skirdenko Yu.P., Shustov A.V., Zhrebilov V.V., Nikolaev N.A. Atrial fibrillation: current problems and prospects of medical support, treatment and prevention. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12 (2): 196–203. [In Russ.]. DOI: 10.30/996/1819-6446.
6. Cheniti G., Vlachos K., Pambrun T., Hooks D., Frontera A., Takigawa M., Bourier E., Kitamura T., Lam A., Martin C., Dumas-Pommier C., Pujo S., Pillois X., Duchateau J., Klotz N., Denis A., Derval N., Jais P., Cochet H., Hocini M., Haissaguerre M., Sacher F. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1458. DOI: 10.3389/fphys.2018.01458
7. Tuleutaev PM., Abzaliev K.B., Oshakpaev A., Tajmanova P.C., Rakishev B.A., Ibragimov T.Yu. Mini-invasive thoracoscopic radiofrequency ablation of pulmonary veins in the treatment of atrial fibrillation. *Nauka o zhitni i zdorove. Vestnik AGIUV*. 2017; №3. — С 55–57 [In Russ.]
8. Ang R., Earley M.J. The role of catheter ablation in the management of atrial fibrillation. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16 (3): 267–271. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-3-267
9. Areshkina I.G., Dmitrenko D.V., Shnajder N.A., Narodova E.A. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya*. 2019; 11 (1): 27–36 [In Russ.]. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36
10. Johnson R.L., Wilson Ch.G. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention *J Inflamm Res* 2018; 11: 203–213. DOI: 10.2147/JIR.S163248
11. Syrovnev V.A., Lebedev D.S., Mikhajlov E.N. Vagus nerve stimulation in cardiology. *Translyatsionnaya meditsina*. 2017; 4 (2): 6–16 [In Russ.]. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-6-16
12. He W., Wang X.-Y., Zhou L., Li Z.-M., Jing X.-H., Lv Z.-L., Zhao Y.-F., Shi H., Hu L., Su Y.-S., Zhu B. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 371. DOI: 10.1186/s13063-015-0906-8.
13. Stavrakis S., Humphrey MB., Scherlag BJ., Borggrefe M., Kubo S.H., Lieberman R.A., Milasinovic G., Berman B.J., Djordjevic S., Neelagaru S., Schwartz PJ., Starling R.C., Mann D.L. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65 (9): 867–875 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.026.
14. Gold M.R., Van Veldhuisen D.J., Hauptman PJ., Borggrefe M., Kubo S.H., Lieberman R.A., Milasinovic G., Berman B.J., Djordjevic S., Neelagaru S., Schwartz PJ., Starling R.C., Mann D.L. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68 (2): 149–158. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.525
15. Syrovnev V.A., Lebedev D.S., Mikhajlov E.N. Vagus nerve stimulation in cardiology. *Translyatsionnaya meditsina*. 2017; 4 (2): 23–33 [In Russ.]. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-6-16.
16. Burashnikov A., Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early after depolarization-induced triggered activity. *Circulation*. 2003; 107 (18): 2355–2360.
17. Patterson E., Lazzara R., Szabo B., Liu H., Tang D., Li Y.H., Scherlag B.J., Po S.S. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca^{2+} transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47 (6): 1196–1206.
18. Zhang Y., Scherlag BJ., Lu Z., Niu G.-D., Yamanashi W.S., Hogan C., Fields J., Ghias M., Lazzara R., Jackman W.M., Po S. Comparison of atrial fibrillation inducibility by electrical stimulation of either the extrinsic or the intrinsic autonomic nervous systems. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 2009; 24 (1): 5–10. DOI: 10.1007/s10840-008-9297-z. Epub 2008 Sep 23.
19. Pokrovsky V.M. Formation of the heart rhythm in the human and animal body. — Krasnodar: Kuban-kniga, 2007: 143 [In Russ.].
20. Pokrovsky V.M. Cardio-respiratory synchronism in the assessment of the regulatory and adaptive status of the body. — Krasnodar: 2010; 243 [In Russ.].
21. Pokrovskii V.M., Lily V. Polischuk Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2016; 15 (1): 19–35. DOI: 10.1142/S0219635216500060

21. Pokrovskii V.M., Lily V. Polischuk Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2016; 15 (1): 19–35. DOI: 10.1142/S0219635216500060
22. Pokrovskii V.M., Ntchepurenko A.A., Tarasov D.G., Korotkov K.G., Abushkevich V.G. Sinoatrial node pacemaker cell pool dynamics upon synchronization with vagus nerve rhythm *Journal of applied iotechnology and bioengineering*. 2019; 6 (3): 114–116. DOI: 10.1406/Jabb.2019.06.00182,
23. Полящук Л.В., Усатиков С.В., Шкиря Т.В., Покровский В.М. Статистическое прогнозирование в создании экспресс-методики определения уровня регуляторно-адаптивного статуса организма человека. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 6 (148): 65–70. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-6-65-70
24. Покровский В.М., Кашина Ю.В., Абушкевич В.Г., Таценко Е.Г. Дополнительный показатель для оценки уровня адаптации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 14 (1): 57–60. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14049
25. Пенжоян Г.А., Кашина Ю.В., Абушкевич В.Г., Покровский В.М. Интегративная оценка функционального состояния здоровых девушек в зависимости от фазы и продолжительности менструального цикла. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2019; 23 (2): 141–146. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-2-141-146
22. Pokrovskii V.M., Ntchepurenko A.A., Tarasov D.G., Korotkov K.G., Abushkevich V.G. Sinoatrial node pacemaker cell pool dynamics upon synchronization with vagus nerve rhythm *Journal of applied iotechnology and bioengineering*. 2019; 6 (3): 114–116. DOI: 10.1406/Jabb.2019.06.00182,
23. Polishchuk L.V., Usatikov S.V., Shkiryia T.V., Pokrovskij V.M. Statistical forecasting in the creation of express methods for determining the level of regulatory and adaptive status of the human body. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2014; 6 (148): 65–70 [In Russ.]. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-6-65-70
24. Pokrovskij V.M., Kashina Yu.V., Abushkevich V.G., Tacenko E.G. An additional indicator to assess the level of adaptation. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 14 (1): 57–60 [In Russ.]. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14049
25. Penzhoyan G.A., Kashina YU.V., Abushkevich V.G., Pokrovskij V.M. Integrative assessment of the functional state of healthy girls depending on the phase and duration of the menstrual cycle. *Vestnik Rossiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2019; 23 (2): 141–146 [In Russ.]. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-2-141-146

Поступила 06.03.2020

Поступила 06.03.2020