31 МАЯ–
1 ИЮНЯ 2024

XI ФОРУМ
МОЛОДЫХ
КАРДИОЛОГОВ

Стимуляция блуждающего нерва при сердечно-сосудистых заболеваниях: патофизиология и перспективы

Шварц Владимир Александрович

НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (Москва)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ имени А.Н. БАКУЛЕВА МЗ РФ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

31 МАЯ–
1 ИЮНЯ 2024

XI ФОРУМ
МОЛОДЫХ
КАРДИОЛОГОВ

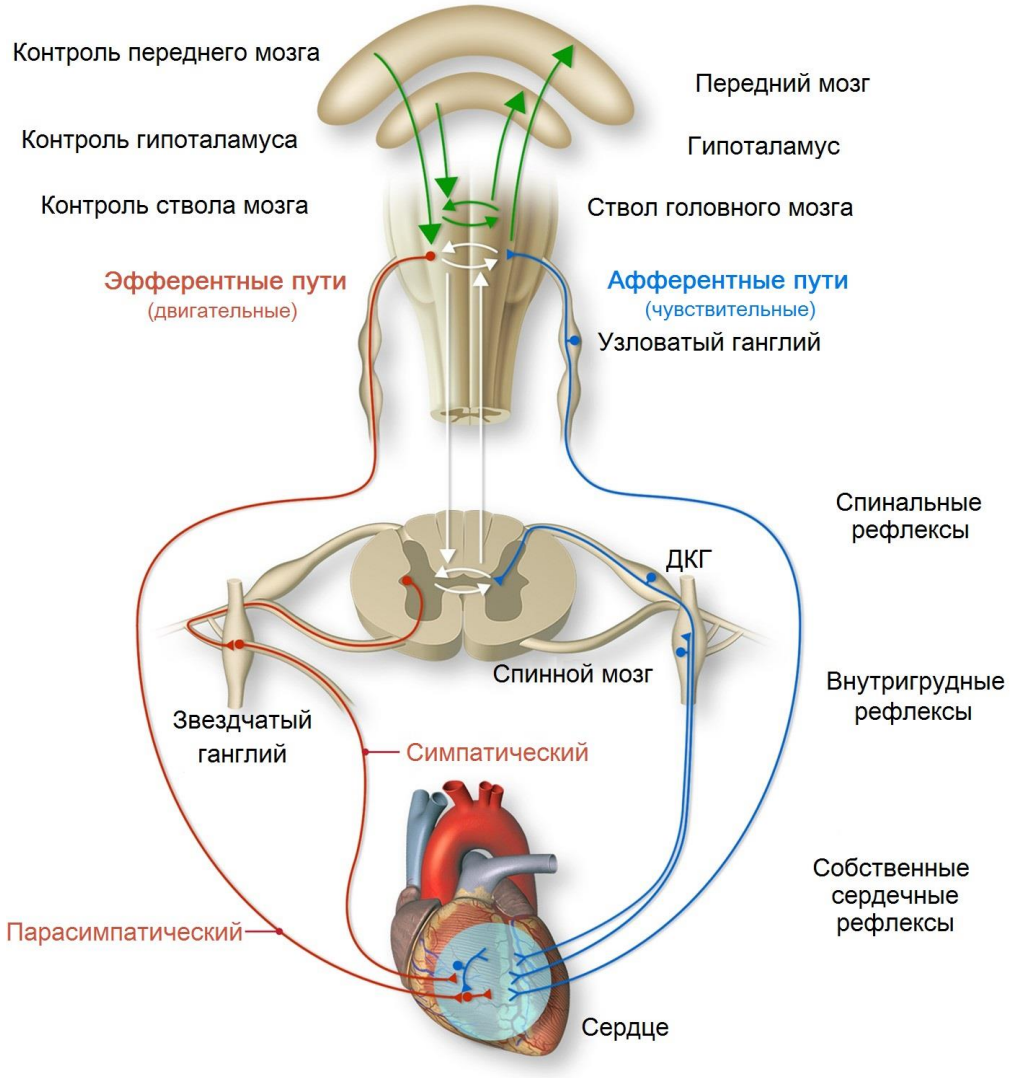
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
имени А.Н. БАКУЛЕВА МЗ РФ

Конфликт интересов отсутствует

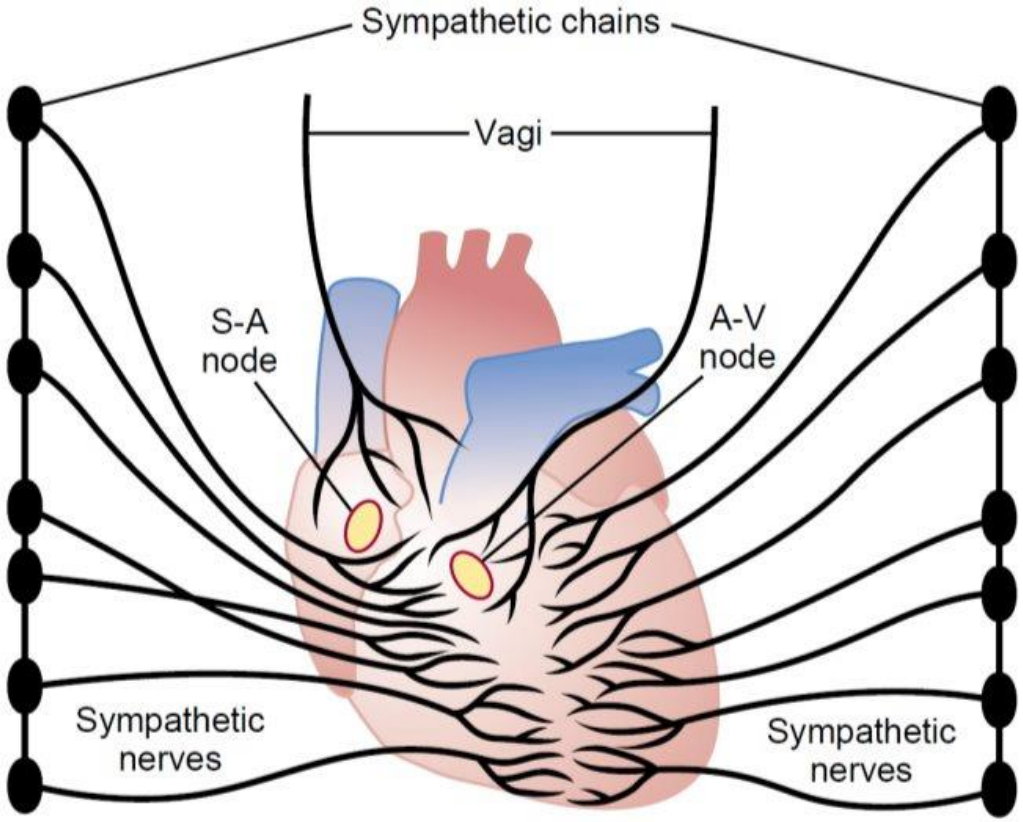
Анатомия и физиология

Три уровня сердечной нейронной иерархии:
- центральный (ствол головного мозга и спинной мозг),
- внутригрудной экстракардиальный (звездчатые и дорсальные корневые ганглии),
- внутренний сердечный

Афферентные сигналы обрабатываются на разных уровнях нервной системы в серии взаимодействующих петель обратной связи для модуляции эфферентного ответа в форме парасимпатического сигнала через блуждающий нерв и симпатического сигнала через внутригрудные экстракардиальные ганглии



Анатомия и физиология

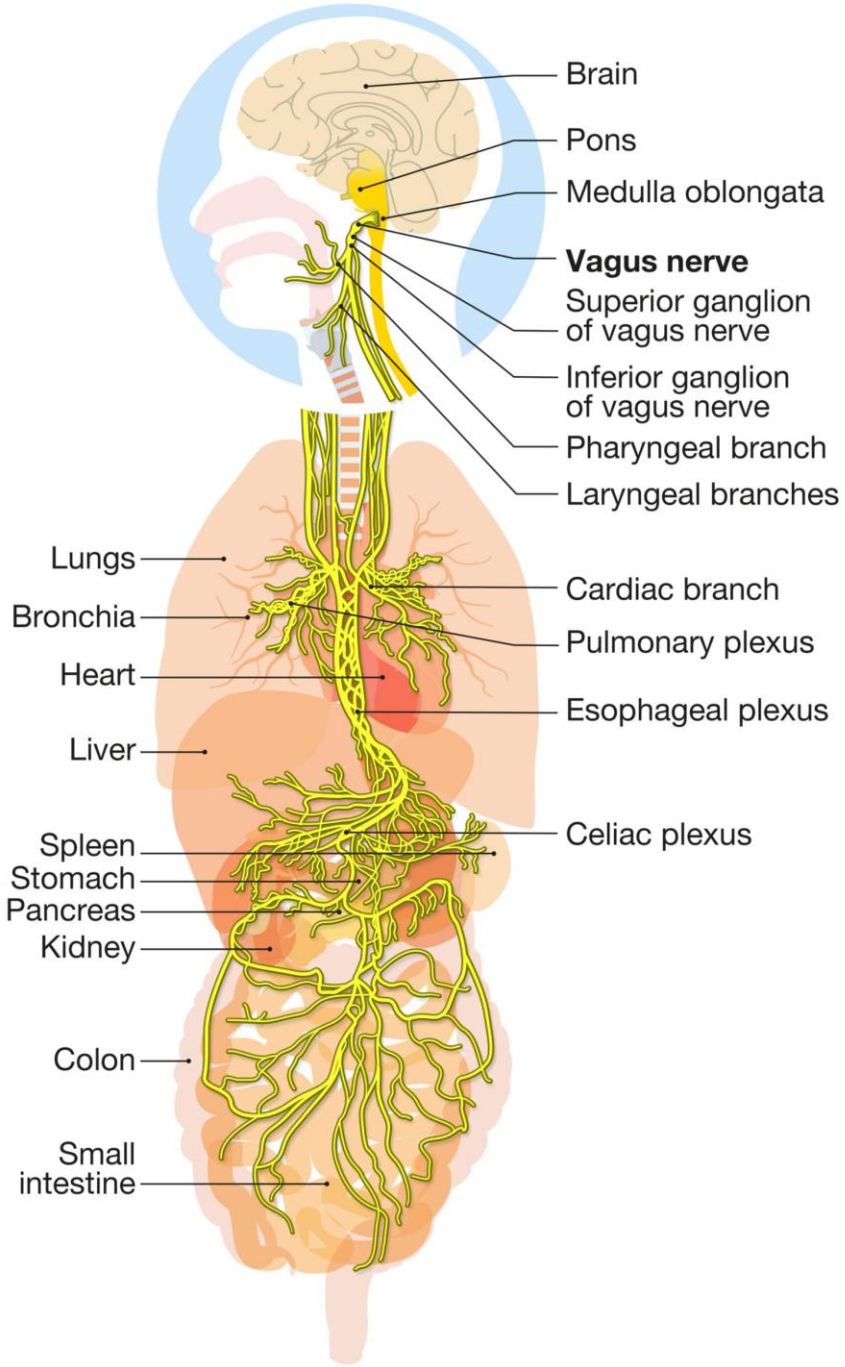


Эффект	Характеристика	Парасимпатический отдел	Симпатический отдел
Хронотропный	Влияние на частоту сердечных сокращений	Отрицательный	Положительный
Инотропный	Влияние на силу сердечных сокращений	Отрицательный	Положительный
Батмотропный	Влияние на возбудимость миокарда	Отрицательный	Положительный
Дромотропный	Влияние на проводимость миокарда	Отрицательный	Положительный
Тонотропный	Влияние на тонус миокарда	Отрицательный	Положительный

Блуждающий нерв (вагус)

10-й парный черепной нерв, ветви которого проходят от ствола мозга к проксимальным двум третям толстой кишки, иннервируя по пути частично органы грудной и брюшной полости

Около 80% волокон вагуса представляют собой афферентные сенсорные волокна, передающие информацию к стволу мозга, остальные 20% волокон являются эфферентными (двигательными), управляющие нейрогенными, миогенными и эндокринными действиями в проецируемых органах



НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ имени А.Н. БАКУЛЕВА МЗ РФ

Актуальность

Связь блуждающего нерва с внутренними органами и структурами мозга делают его привлекательной мишенью для лечения многих заболеваний

Стимуляция блуждающего нерв для лечения эпилепсии была одобрена FDA с 1997 года

› Surg Neurol Int. 2012;3(Suppl 4):S255-9. doi: 10.4103/2152-7806.103015. Epub 2012 Oct 31.

Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms

Scott E Krahl [1], Kevin B Clark

Affiliations + expand

PMID: 23230530 PMCID: PMC3514919 DOI: 10.4103/2152-7806.103015

Free PMC article

› Adv Ther. 2018 Oct;35(10):1686-1696. doi: 10.1007/s12325-018-0775-0. Epub 2018 Aug 24.

Expected Budget Impact and Health Outcomes of Expanded Use of Vagus Nerve Stimulation Therapy for Drug-Resistant Epilepsy

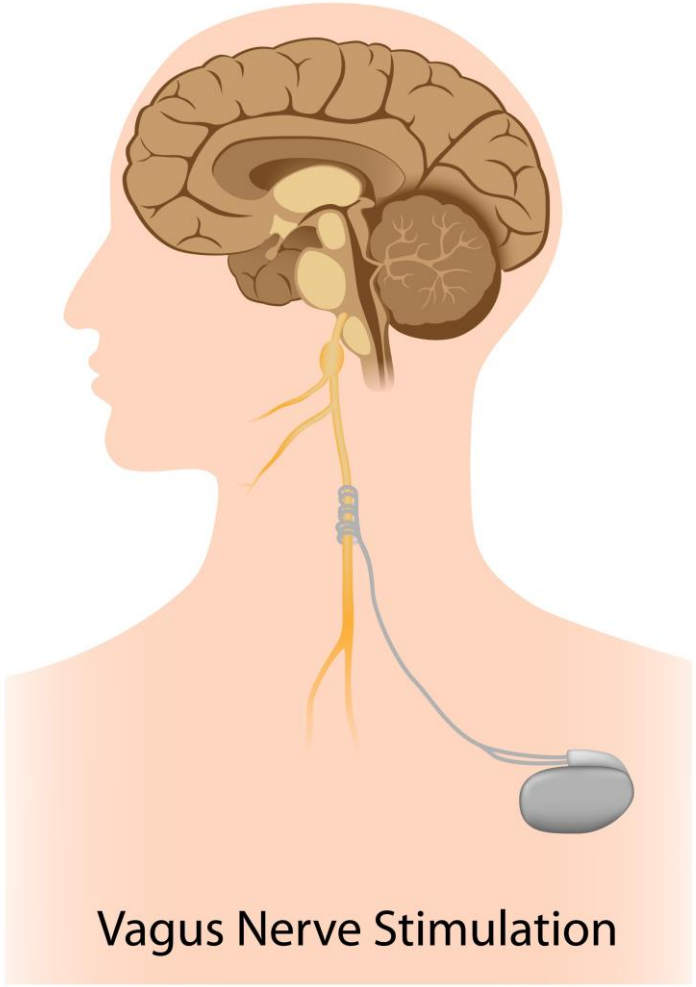
Molly F Purser [1], Deirdre M Mladsi [2], Alan Beckman [3], Francesca Barion [4], John Forsey [4]

Affiliations + expand

PMID: 30143957 PMCID: PMC6182643 DOI: 10.1007/s12325-018-0775-0

Free PMC article

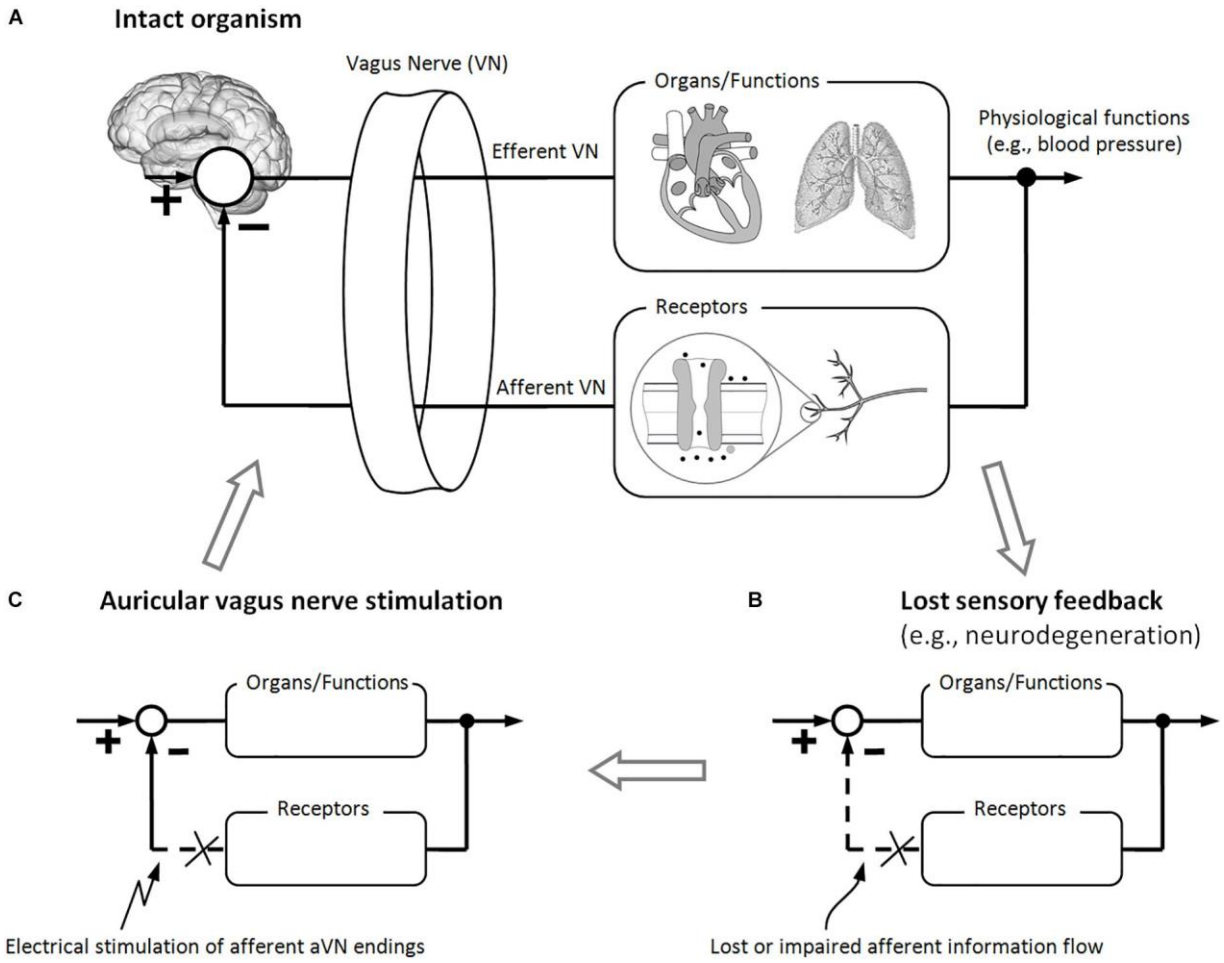
Актуальность



Предполагается, что стимуляция вагуса при эпилепсии работает через блуждающие афферентные пути, заканчивающиеся в ядре солитарного тракта

Эти ядра, в свою очередь, имеет прямые или косвенные проекции на ядра, обеспечивающие норадренергические, эндорфинергические и серотонинергические волокна в различных частях мозга

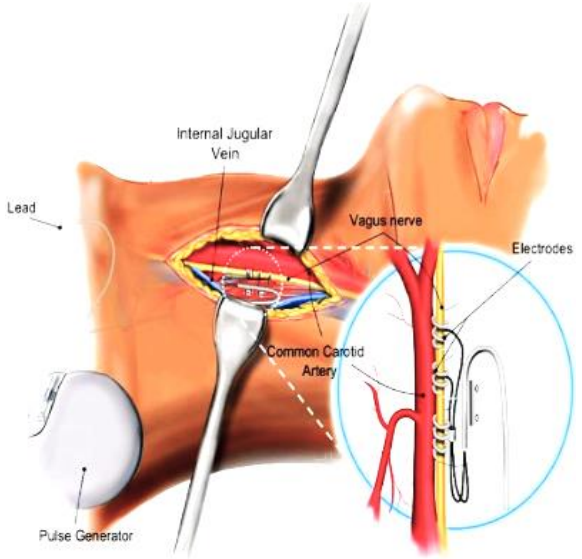
Актуальность



Различные заболевания могут привести к потере или нарушению афферентной обратной связи с мозгом, что делает невозможным адаптацию мозга для управления организмом к изменениям в органах, функциях и/или факторах окружающей среды

Предполагается, что стимуляция волокон вагуса заменяет утраченную или нарушенную афферентную обратную связь с мозгом, вызывая системные процессы регенерации. Которые могут привести к устойчивому восстановлению функций контролируемых органов, а также к восстановлению соответствующей обратной сенсорной связи

Неинвазивная стимуляция вагуса



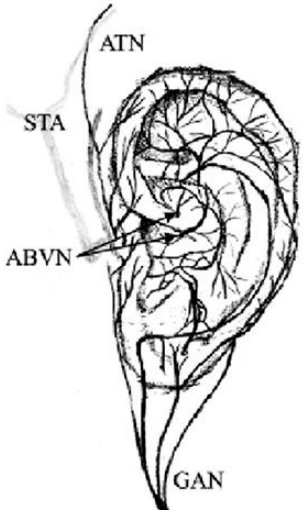




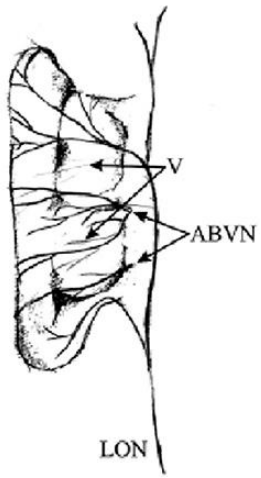
Чрескожная стимуляция вагуса является альтернативной неинвазивной, безопасной и недорогой методикой. Основной целью разработки данного метода является преодоление ограничений, существующих для инвазивной стимуляции

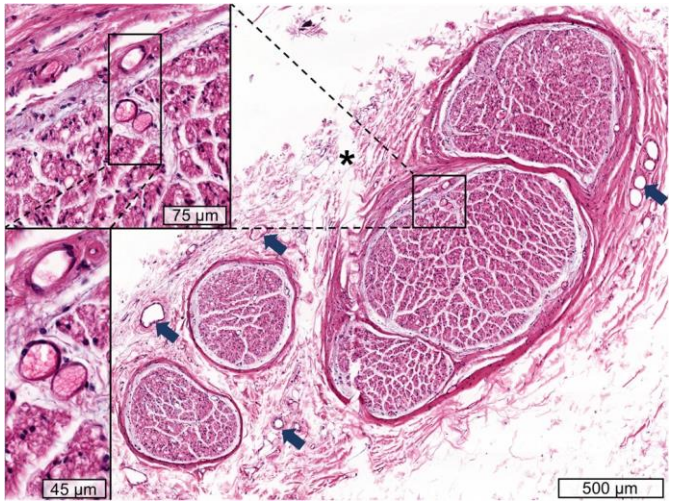
Анатомическое обоснование

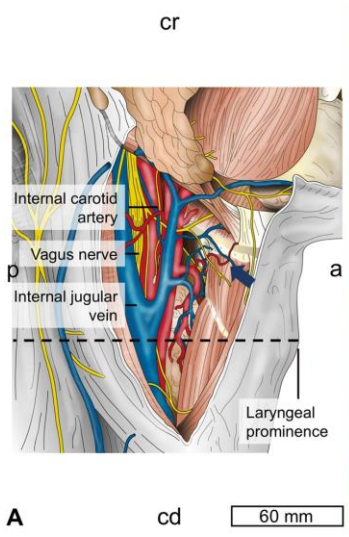


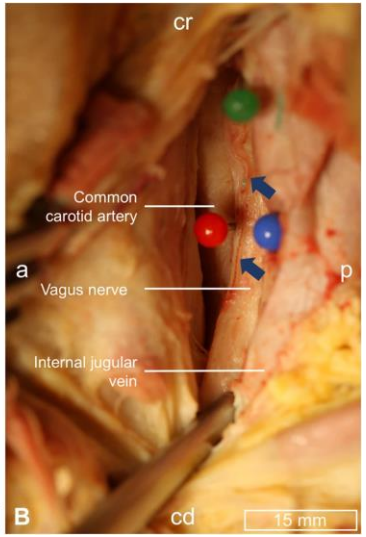


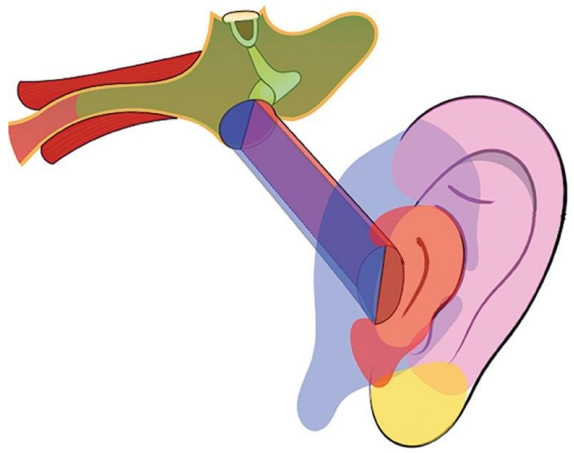






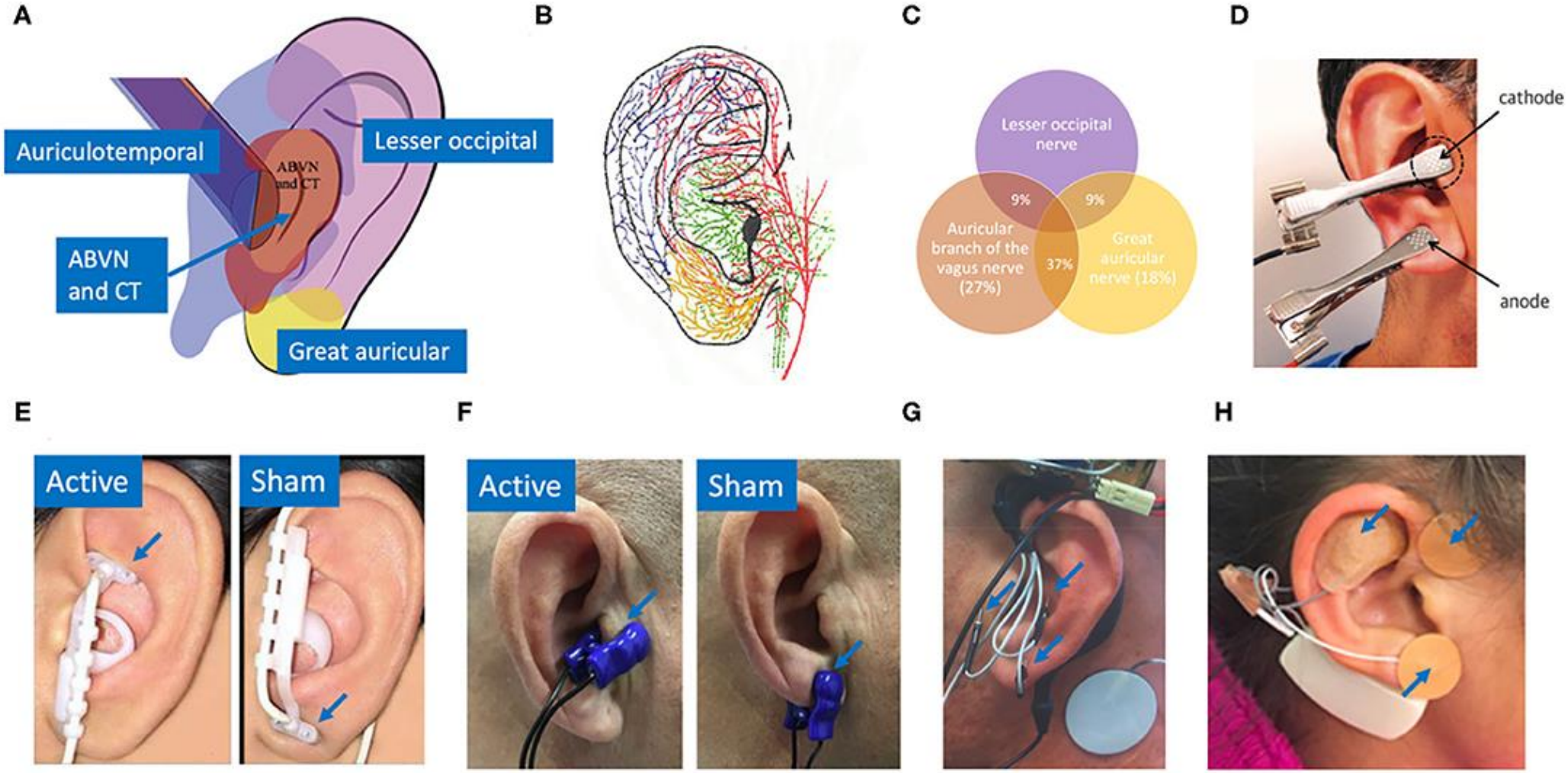




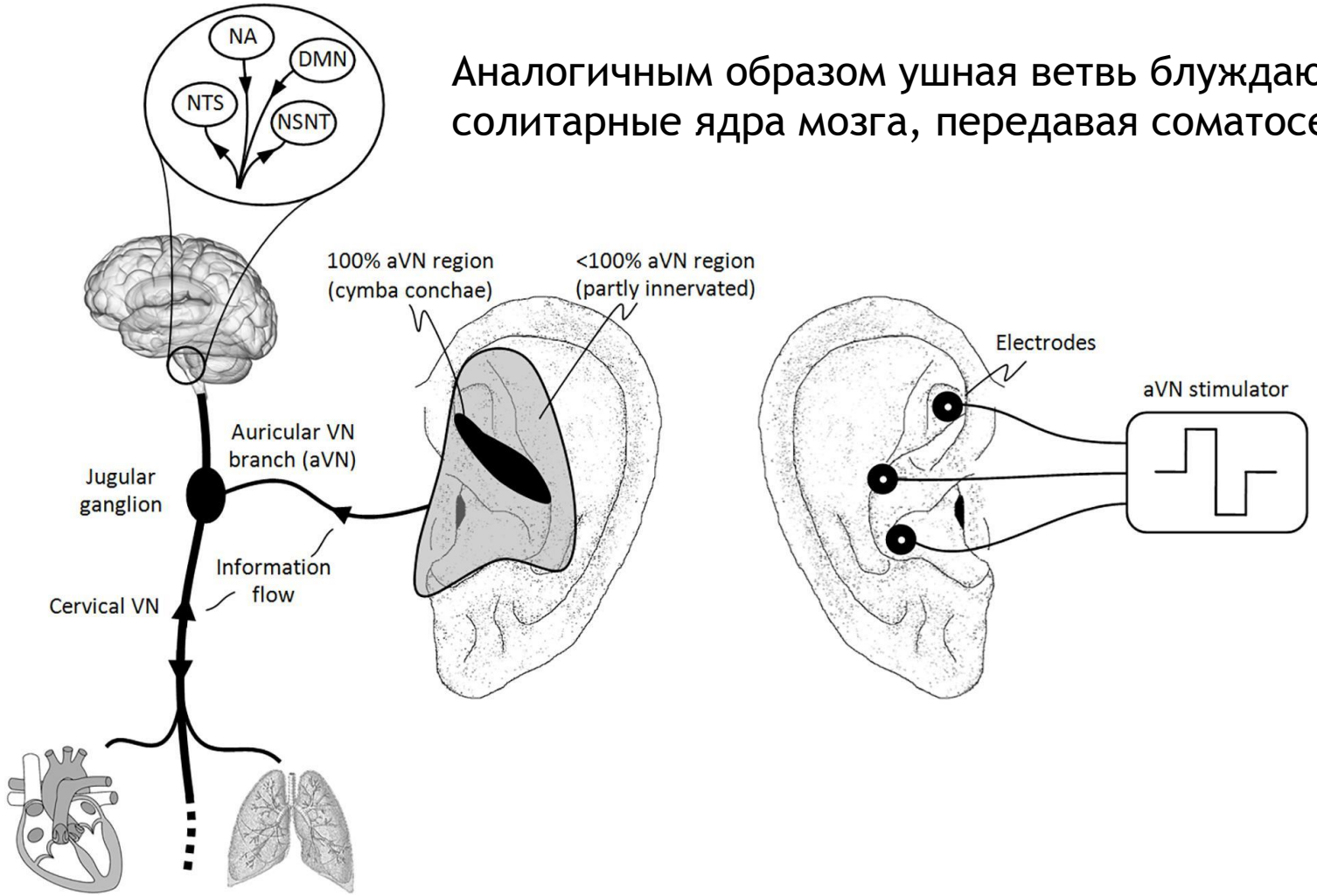




Актуальность



Актуальность



Аналогичным образом ушная ветвь блуждающего нерва также проецируется на солитарные ядра мозга, передавая соматосенсорные сигналы от уха

Review > Front Neurosci. 2019 Aug 9;13:854. doi: 10.3389/fnins.2019.00854. eCollection 2019.

Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I – A Physiological Perspective

Eugenijus Kaniusas [1], Stefan Kampusch [1 2], Marc Tittgemeyer [3 4], Fivos Panetsos [5], Raquel Fernandez Gines [5], Michele Papa [6], Attila Kiss [7], Bruno Podesser [7], Antonino Mario Cassara [8], Emmeric Tanghe [9], Amine Mohammed Samoudi [9], Thomas Tarnaud [9], Wout Joseph [9], Vaidotas Marozas [10], Arunas Lukosevicius [10], Niko Ištuk [11], Antonio Šarolić [11], Sarah Lechner [2], Wlodzimierz Klonowski [12], Giedrius Varoneckas [13 14], Jozsef Constantin Széles [15]

Affiliations + expand

PMID: 31447643 PMCID: PMC6697069 DOI: 10.3389/fnins.2019.00854

Free PMC article

Актуальность

То есть симпатовагальный баланс – или активность ANS по-видимому, улучшается в ответ на стумуляцию вагуса

Снижение соотношения низкочастотных и высокочастотных (LF/HF) компонентов ВСР указывает на сдвиг в сторону преобладания парасимпатического влияния

Мышечная симпатическая нервная активность (полученная с помощью микронейрографии), как маркер общего симпатического оттока, уменьшалась

Review > Exp Physiol. 2018 Mar 1;103(3):326-331. doi: 10.1113/EP086433. Epub 2017 Dec 3.

Mechanisms underpinning sympathetic nervous activity and its modulation using transcutaneous vagus nerve stimulation

Susan A Deuchars [1], Varinder K Lall [1], Jennifer Clancy [1], Mohd Mahadi [1 2], Aaron Murray [1], Lucy Peers [1], Jim Deuchars [1]

Affiliations + expand

PMID: 29205954 PMCID: PMC5887928 DOI: 10.1113/EP086433

Free PMC article

Controlled Clinical Trial > Brain Stimul. Nov-Dec 2014;7(6):871-7. doi: 10.1016/j.brs.2014.07.031. Epub 2014 Jul 16.

Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity

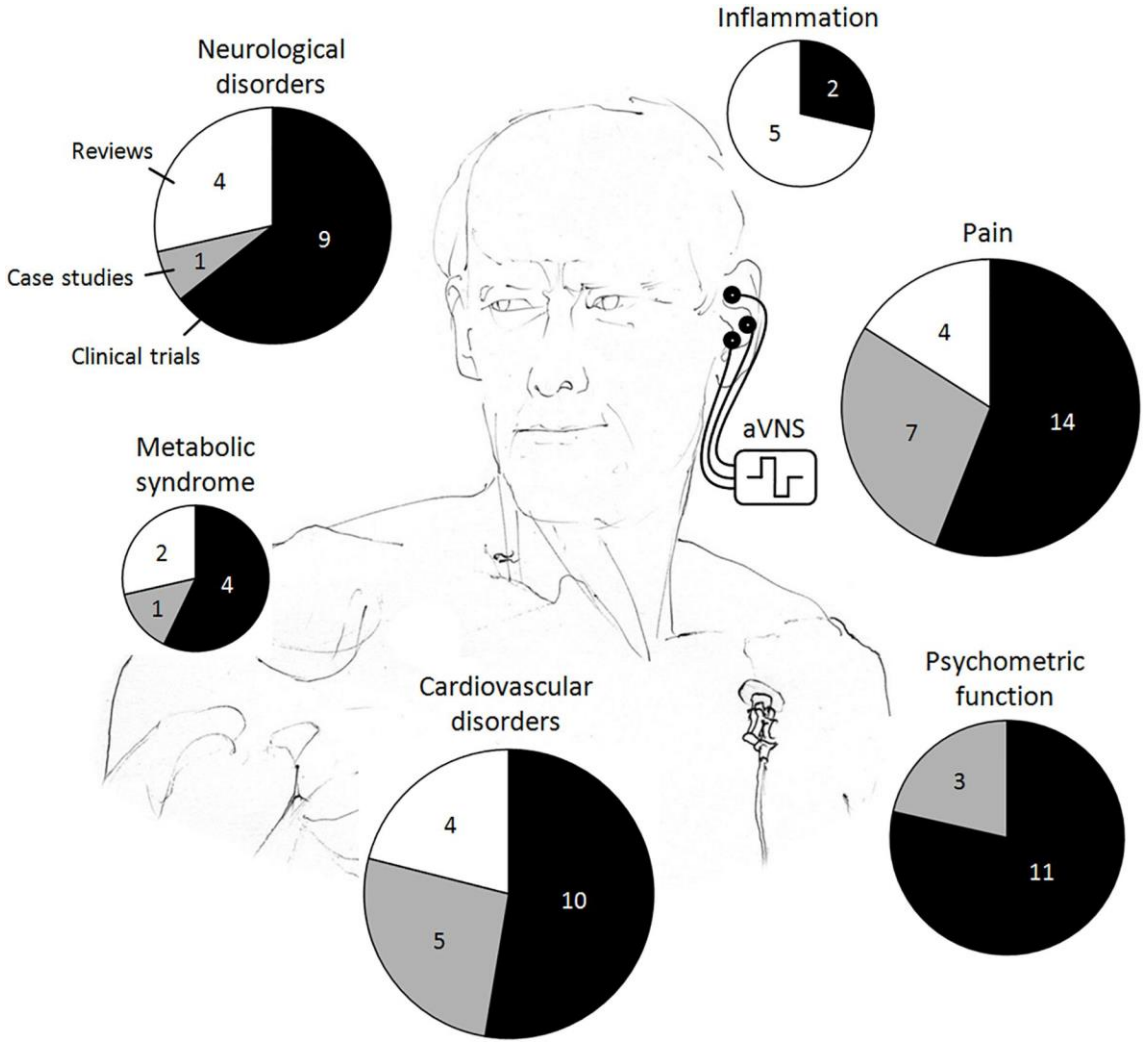
Jennifer A Clancy [1], David A Mary [1], Klaus K Witte [1], John P Greenwood [1], Susan A Deuchars [2], Jim Deuchars [3]

Affiliations + expand

PMID: 25164906 DOI: 10.1016/j.brs.2014.07.031

Free article

Актуальность



Активно проводятся клинические исследования, в которых изучаются потенциальные терапевтические показания, включая сердечную недостаточность, эпилепсию, депрессию, преддиабет, болезнь Паркинсона и ревматоидный артрит, фибрилляцию предсердий

Устройства taVNS

Несколько компаний уже разрабатывают устройства taVNS











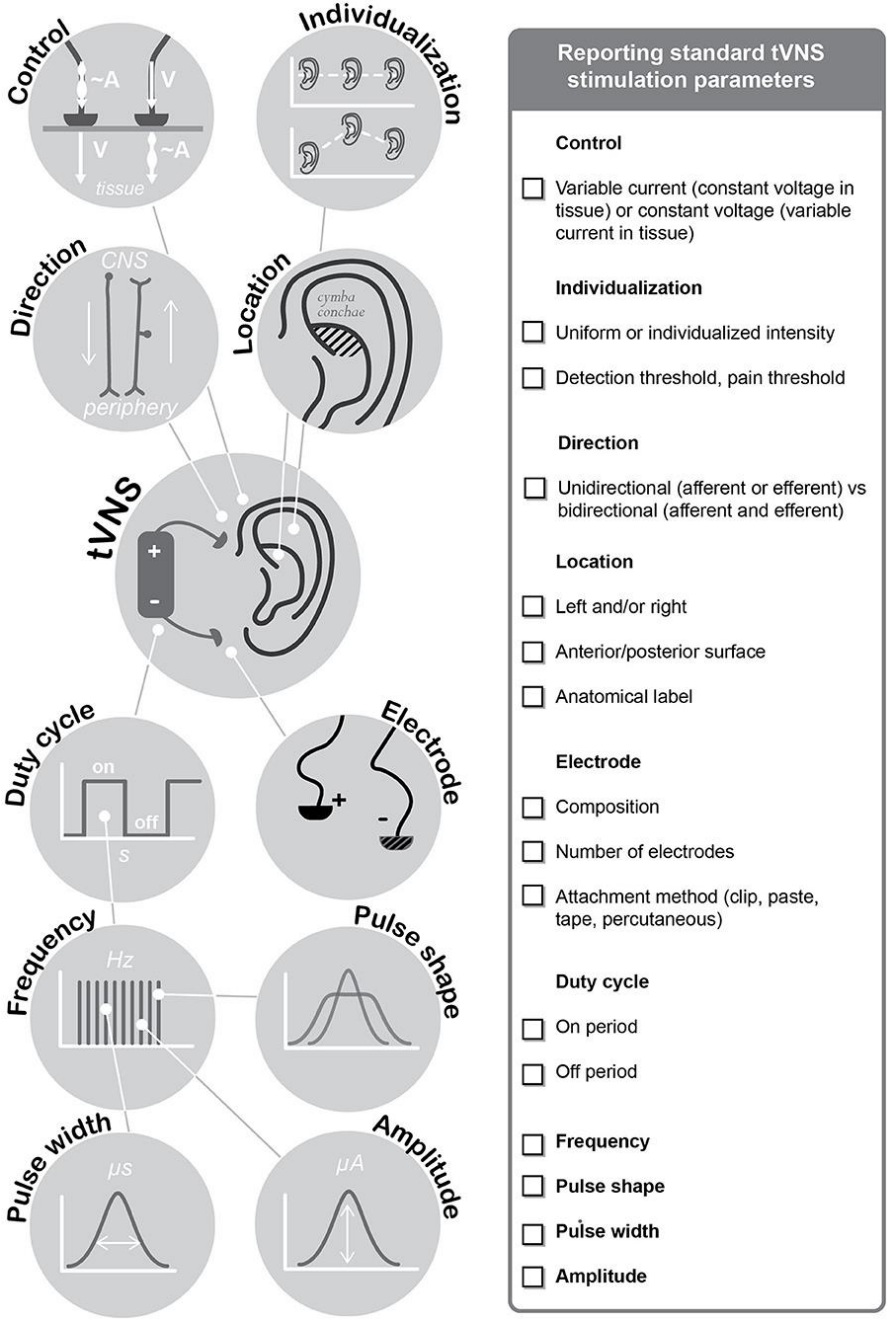
International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020)

Adam D Farmer [1], Adam Strzelczyk [2], Alessandra Finisguerra [3], Alexander V Gourine [4], Alireza Gharabaghi [5], Alkomiet Hasan [6 7], Andreas M Burger [8], Andrés M Jaramillo [9], Ann Mertens [10], Arshad Majid [11], Bart Verkuil [12], Bashar W Badran [13], Carlos Ventura-Bort [14], Charly Gaul [15], Christian Beste [16], Christopher M Warren [17], Daniel S Quintana [18 19 20], Dorothea Hämmerer [21 22 23], Elena Freri [24], Eleni Frangos [25], Eleonora Tobaldini [26 27], Eugenijus Kaniusas [28 29], Felix Rosenow [2], Fioravante Capone [30], Fivos Panetsos [31], Gareth L Ackland [32], Gaurav Kaithwas [33], Georgia H O'Leary [13], Hannah Genheimer [34], Heidi I L Jacobs [35 36], Ilse Van Diest [37], Jean Schoenen [38], Jessica Redgrave [11], Jiliang Fang [39], Jim Deuchars [40], Jozsef C Széles [41], Julian F Thayer [42], Kaushik More [43 44], Kristl Vonck [10], Laura Steenbergen [45], Lauro C Vianna [46], Lisa M McTeague [13], Mareike Ludwig [47], Maria G Veldhuizen [48], Marijke De Couck [49 50], Marina Casazza [51], Marius Keute [5], Marom Bikson [52], Marta Andreatta [34 53], Martina D'Agostini [37], Mathias Weymar [14 54], Matthew Betts [47 55 56], Matthias Prigge [44], Michael Kaess [57 58], Michael Roden [59 60 61], Michelle Thai [62], Nathaniel M Schuster [63], Nicola Montano [26 27], Niels Hansen [64 65], Nils B Kroemer [66], Peijing Rong [67], Rico Fischer [68], Robert H Howland [69], Roberta Sclocco [70 71], Roberta Sellaro [72 73 74], Ronald G Garcia [75 76], Sebastian Bauer [2], Sofiya Gancheva [59 60 77], Stavros Stavrakis [78], Stefan Kampusch [28 29], Susan A Deuchars [40], Sven Wehner [79], Sylvain Laborde [80], Taras Usichenko [81 82], Thomas Polak [83], Tino Zaehle [84], Uirassu Borges [80 85], Vanessa Teckentrup [66], Vera K Jandackova [86 87], Vitaly Napadow [70 71], Julian Koenig [57 88]

Affiliations + expand

PMID: 33854421 PMCID: PMC8040977 DOI: 10.3389/fnhum.2020.568051

Free PMC article



Экспериментальные исследования

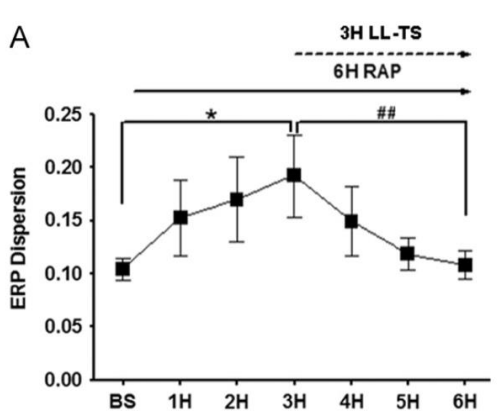
Heart Rhythm
Volume 10, Issue 3, March 2013, Pages 428-435

Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of the vagus nerve: A noninvasive approach to treat the initial phase of atrial fibrillation

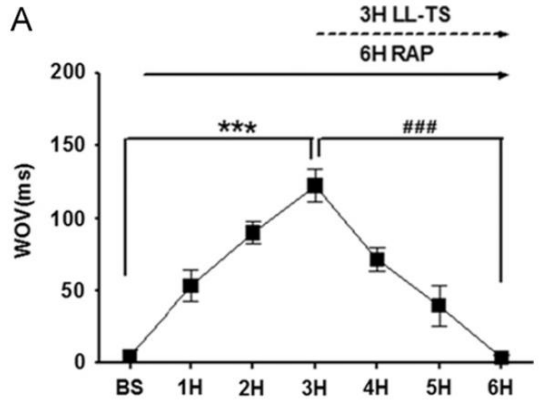
Lilei Yu MD *, Benjamin J. Scherlag PhD †, Shaolong Li MD †, Youqi Fan MD †, John Dyer PhD †, Shailesh Male MD †, Vandana Varma MD †, Yong Sha MD †, Stavros Stavrakis MD, PhD †, Sunny S. Po MD, PhD †













LL-TS может обратить вспять ремоделирование предсердий, вызванное RAP, и ингибировать индуцируемость ФП, что предполагает потенциальное неинвазивное лечение ФП

е снижение ERP,

далось линейное возвращение ERP, WOV и нейронной активности к исходным уровням (все *P* <0,05 по сравнению со значениями третьего часа).
У 4 собак бивагальная перерезка предотвратила реверсию ERP и WOV, несмотря на 3 часа RAP+LL-TS.

Клинические исследования

JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY VOL. 6, NO. 3, 2020
© 2020 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation)

A Randomized Clinical Trial

Stavros Stavrakis, MD, PhD, Julie A. Stoner, PhD, Mary Beth Humphrey, MD, PhD, Lynsie Morris, MSc, Adrian Filiberti, PhD, Justin C. Reynolds, BS, Khaled Elkholey, MD, Isma Javed, MD, Nicholas Twidale, MD, PhD, Pavel Riha, MD, Subha Varahan, MD, Benjamin J. Scherlag, PhD, Warren M. Jackman, MD, Tarun W. Dasari, MD, Sunny S. Po, MD, PhD

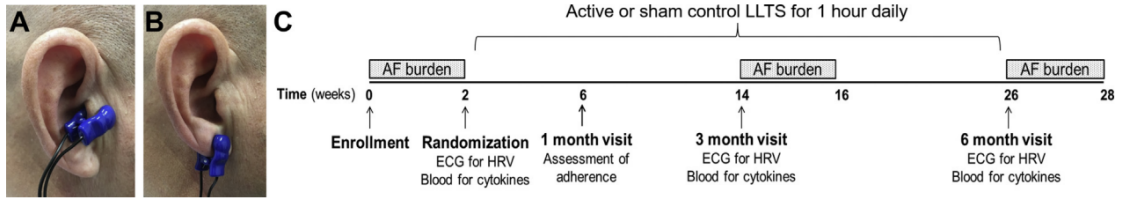
Journal of the American Heart Association
Volume 10, Issue 12, 15 June 2021
https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020865

ORIGINAL RESEARCH

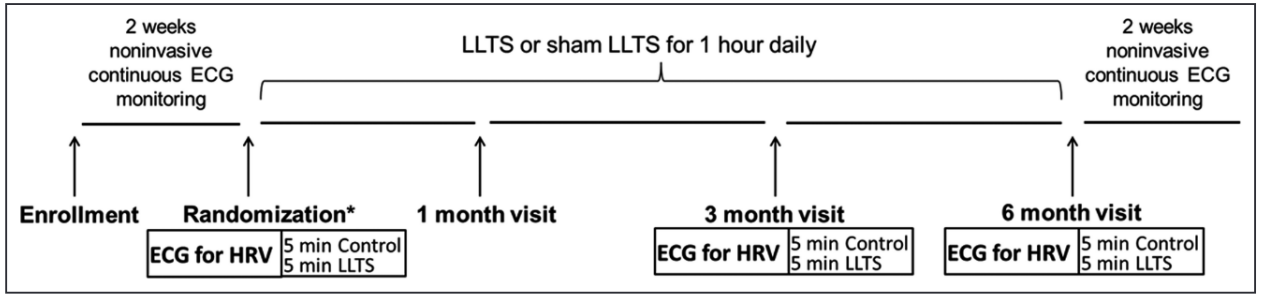
Low-Level Tragus Stimulation Modulates Atrial Alternans and Fibrillation Burden in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation

Kanchan Kulkarni, PhD ; Jagmeet P. Singh, MD, PhD ; Kimberly A. Parks, DO; Demosthenes G. Katritsis, MD, PhD; Stavros Stavrakis, MD, PhD ; Antonis A. Armoundas, PhD

FIGURE 1 Schematic Representation of the Study Design and Representative Examples of Active and Sham Control Stimulation



(A) For active stimulation, the ear clip was attached to the tragus, which is innervated by the auricular branch of the vagus nerve. **(B)** For sham control stimulation, the ear clip was attached to the ear lobe, which is devoid of vagal innervation. **(C)** A schematic representation of the study design and timeline of events. AF = atrial fibrillation; ECG = electrocardiogram; HRV = heart rate variability.



Клинические исследования

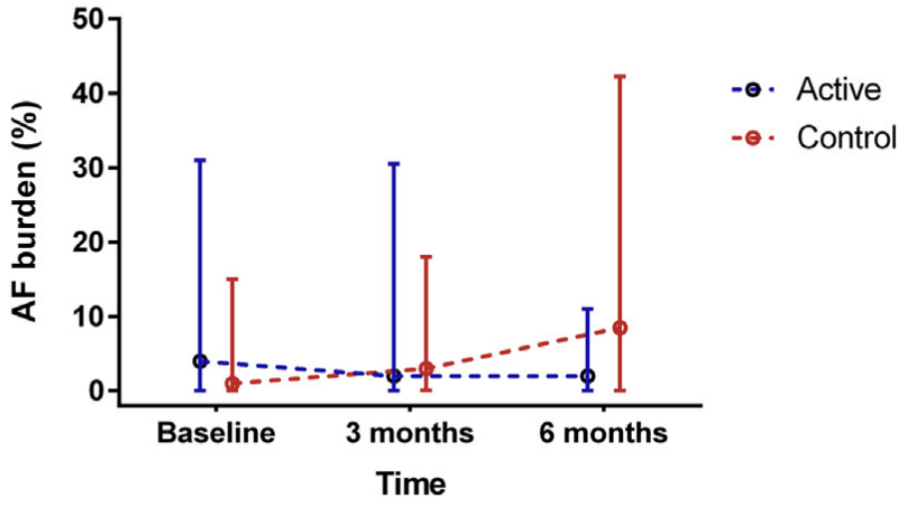
JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY VOL. 6, NO. 3, 2020
© 2020 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation)

A Randomized Clinical Trial

Stavros Stavrakis, MD, PhD, Julie A. Stoner, PhD, Mary Beth Humphrey, MD, PhD, Lynsie Morris, MSc, Adrian Filiberti, PhD, Justin C. Reynolds, BS, Khaled Elkholey, MD, Isma Javed, MD, Nicholas Twidale, MD, PhD, Pavel Riha, MD, Subha Varahan, MD, Benjamin J. Scherlag, PhD, Warren M. Jackman, MD, Tarun W. Dasari, MD, Sunny S. Po, MD, PhD

FIGURE 3 Effect of LLTS on AF Burden

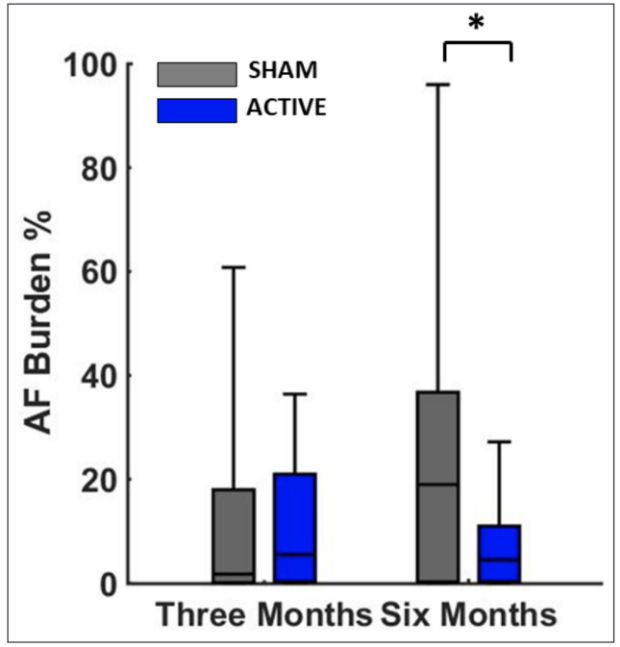


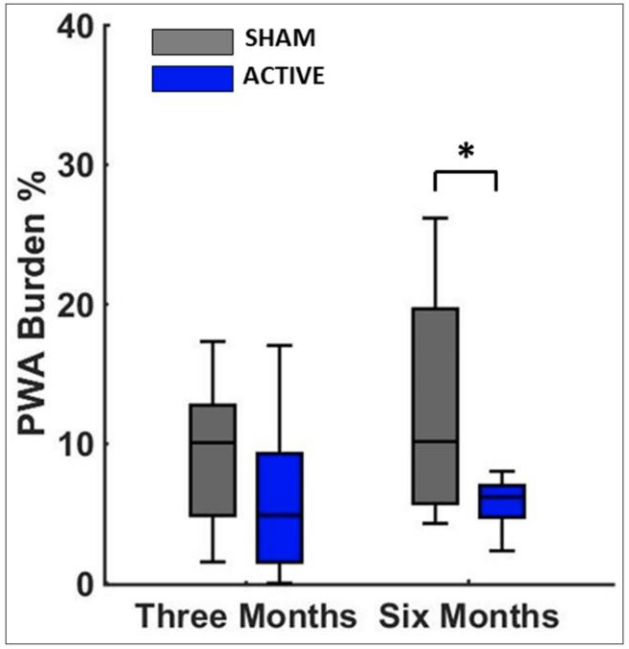
Journal of the American Heart Association
Volume 10, Issue 12, 15 June 2021
https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020865

ORIGINAL RESEARCH

Low-Level Tragus Stimulation Modulates Atrial Alternans and Fibrillation Burden in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation

Kanchan Kulkarni, PhD ; Jagmeet P. Singh, MD, PhD ; Kimberly A. Parks, DO; Demosthenes G. Katritsis, MD, PhD; Stavros Stavrakis, MD, PhD ; Antonis A. Armoundas, PhD



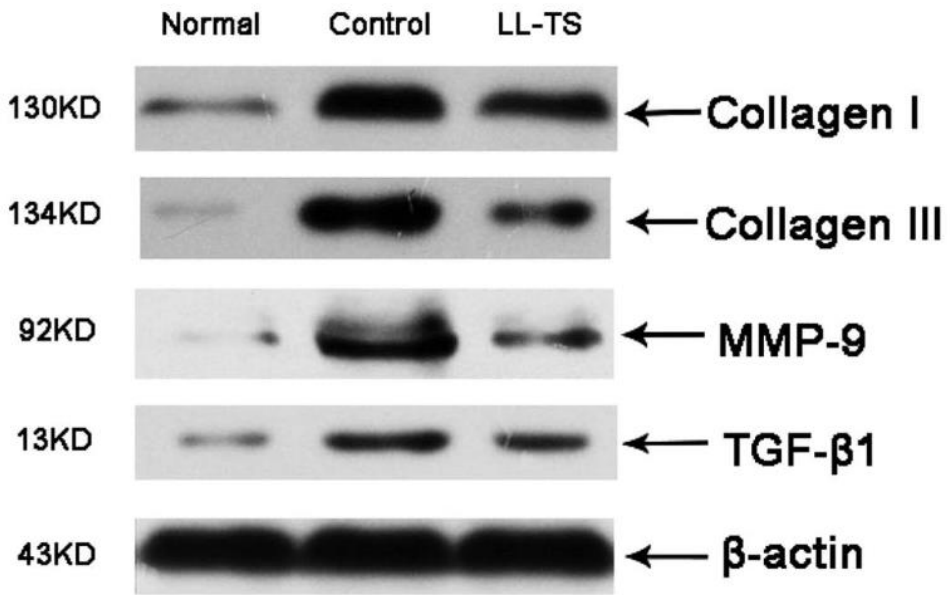


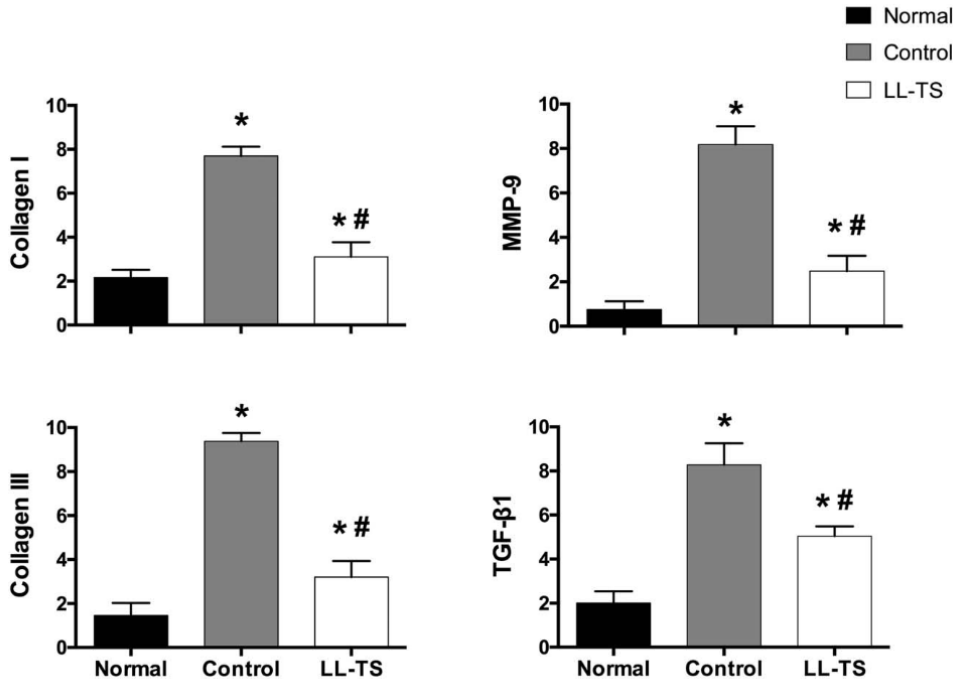
Экспериментальные исследования

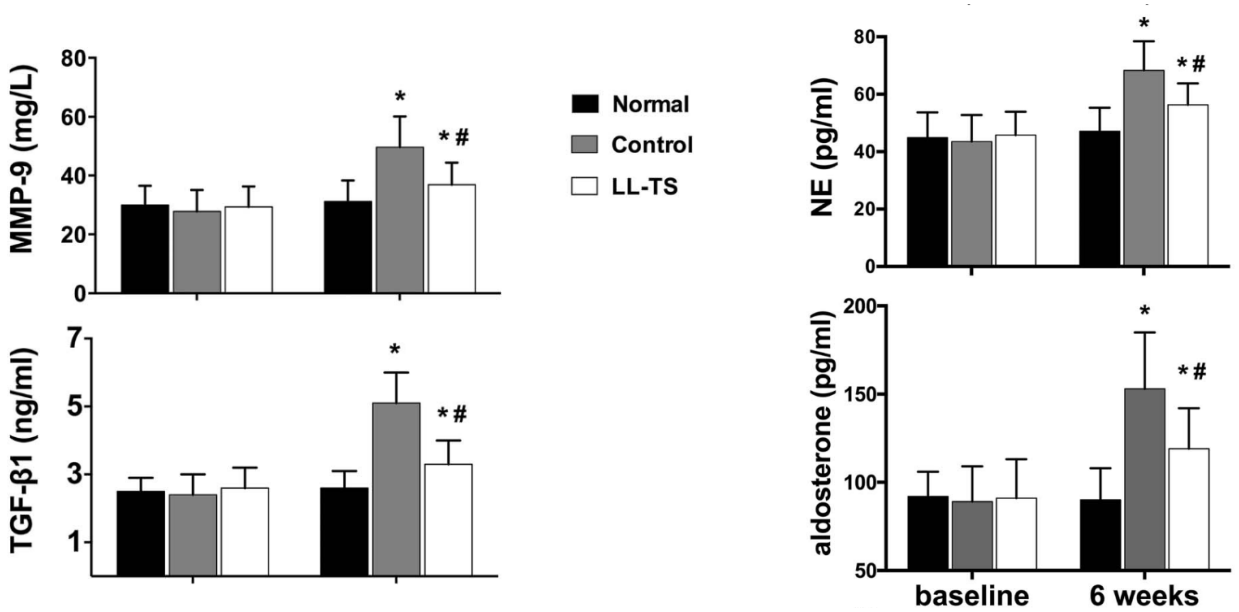
J Cardiovasc Pharmacol. 2015 Apr;65(4):342-8. doi: 10.1097/FJC.0000000000000201.

Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of vagus nerve ameliorates left ventricular remodeling and dysfunction by downregulation of matrix metalloproteinase 9 and transforming growth factor β1

Zhuo Wang [1], Lilei Yu, Bing Huang, Songyun Wang, Kai Liao, Gaowa Saren, Xiaoya Zhou, Hong Jiang







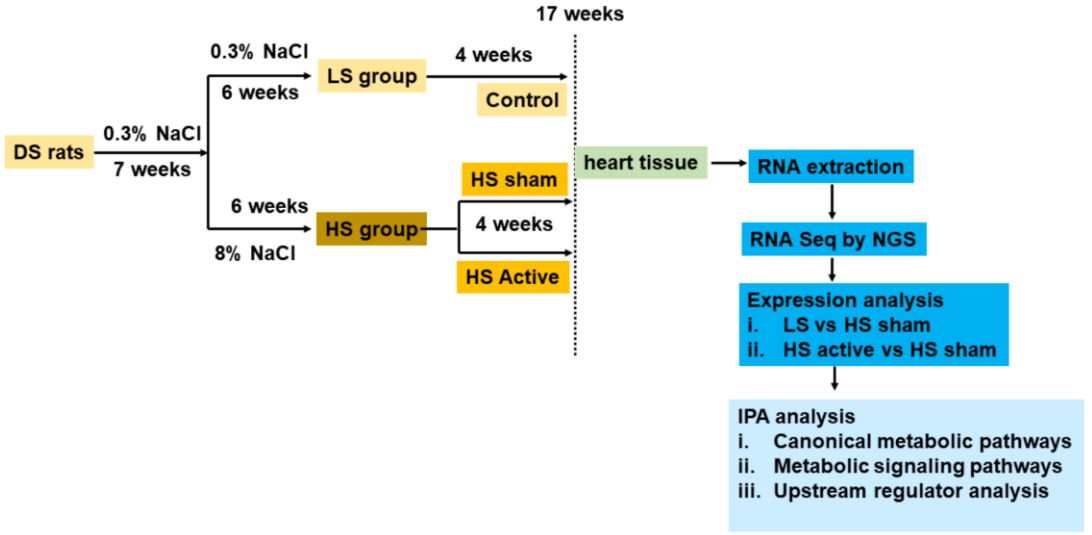
Экспериментальные исследования

International Journal of *Molecular Sciences* 2024 Apr 13;25(8):4312. doi: 10.3390/ijms25084312 MDPI

Article

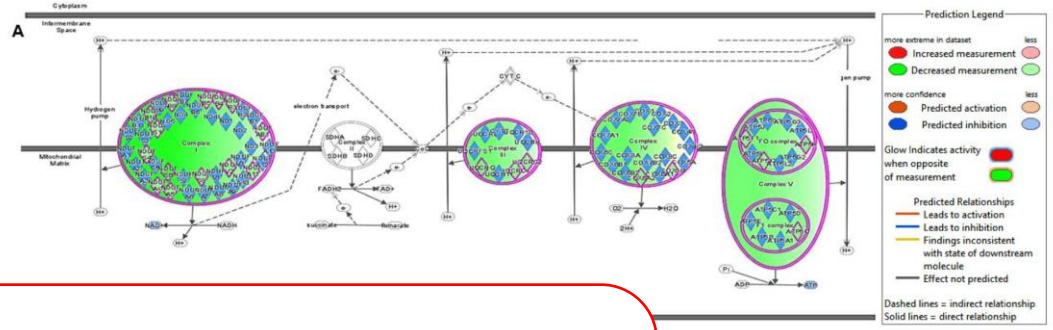
Effect of Low-Level Tragus Stimulation on Cardiac Metabolism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Transcriptomics-Based Analysis

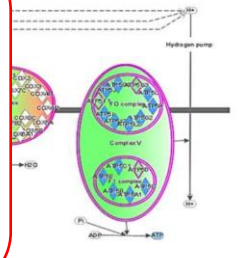
Praloy Chakraborty [1,2], Monika Niewiadomska [1], Kassem Farhat [1], Lynsie Morris [1], Seabrook Whyte [1], Kenneth M. Humphries [3] and Stavros Stavrakis [1,*]



Крысы *Даля* рандомизированы на три группы:
1) диета с низким содержанием соли (0,3% NaCl) (контрольная группа; n = 6),
2) диета с высоким содержанием соли (8% NaCl) с либо LLTS (активная группа; n = 8) или имитация стимуляции (группа имитации; n = 5).

LLTS или имитацией стимуляции (20 Гц, 2 мА, 0,2 мс) по 30 минут ежедневно в течение последних 4 недель.
В конечном итоге ткань левого желудочка использовалась для секвенирования РНК и транскриптомного анализа.
Инструмент Ingenuity Pathway Analysis (IPA) использовался для выявления канонических
метаболических пу
продемонстрировал
между LLTS и контр
LLTS улучшал окис
сравнению с имита
HFpEF была связан
PPARGC1α, передач
транспортёр жирных
LLTS ослаблял аномальные рецепторы инсулина и передачу сигналов KDM5A.





LLTS, модулируя функционирование важнейших вышестоящих регуляторов, улучшает сердечный метаболизм и окислительное фосфорилирование митохондрий

31 МАЯ–
1 ИЮНЯ 2024

XI ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

Спасибо за внимание

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО