



УДК 616-056.52

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-191-200

ONLINE

ЧРЕСКОЖНАЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕГЕТАТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДА В ПРАКТИКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ

О.М. Драпкина, О.Н. Джигоева, Е.А. Рогожкина, Е.Н. Шварц, А.Р. Киселев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990

Основные положения

- Систематизация и обзор исследований по изучению методов чрескожной неинвазивной вегетативной стимуляции позволят привлечь внимание к актуальности данной темы и необходимости дальнейших крупных рандомизированных клинических испытаний, посвященных лечению заболеваний, в частности ожирения.

Резюме

В статье приведен обзор ключевых исследований по стимуляции блуждающего нерва. Данный метод влияет на нервные волокна внутренних и наружных нервных сплетений, усиливая парасимпатическое действие. Благодаря такому воздействию в различных экспериментальных и клинических исследованиях достигнут положительный терапевтический эффект в лечении неврологических, кардиологических заболеваний, метаболического синдрома и ожирения. Показано, что стимуляция блуждающего нерва приводит к уменьшению количества приступов эпилепсии, нарушений ритма сердца, прогностически благоприятна для лечения ишемии и реперфузионного повреждения миокарда. В недавних исследованиях изучен воспалительный рефлекс, участвующий в патогенезе ожирения. Роль биоэлектронной стимуляции блуждающего нерва активно исследуется для лечения ожирения и метаболического синдрома.

Ключевые слова

Стимуляция блуждающего нерва • Нейромодуляция • Хроническая сердечная недостаточность • Нарушения ритма • Ожирение • Метаболический синдром • Воспалительный рефлекс

Поступила в редакцию: 07.07.2022; поступила после доработки: 03.08.2022; принята к печати: 14.09.2022

PERCUTANEOUS NON-INVASIVE STIMULATION: POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF THE METHOD IN THE PRACTICE OF SPECIALISTS IN INTERNAL DISEASES

О.М. Drapkina, O.N. Dzhioeva, E.A. Rogozhkina, E.N. Shvarts, A.R. Kiselev

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, bld. 3, Petroverigsky Ln., Moscow, Russian Federation, 101990

Highlights

- This review of the studies on methods of transcutaneous non-invasive stimulation highlights the relevance of this topic and the need for further large randomized clinical trials in the treatment of diseases, and obesity in particular.

Abstract

The article provides an overview of key studies on vagus nerve stimulation. The vagus nerve stimulation method affects the nerve fibers of the internal and external nerve plexuses, enhancing the parasympathetic effect. The positive therapeutic effect has been achieved in various experimental and clinical studies on the treatment of neurological and cardiac diseases, metabolic syndrome, and obesity.

Для корреспонденции: Елизавета Александровна Рогожкина, lizarogozkina@gmail.com; адрес: Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990

Corresponding author: Elizaveta A. Rogozhkina, lizarogozkina@gmail.com; address: 10, Petroverigsky lane, b. 3, Moscow, Russian Federation, 101990

влияние на психику, действуя в качестве антидепрессанта [8]. Однако имеются ограничения для широкого использования данного метода в связи с необходимостью инвазивной имплантации электрода, что требует анестезии, повышает риски инфекционных осложнений и повреждения нервных волокон.

Кроме того, устройства с клеящими наружными электродами работают лишь в определенном фиксированном положении, мешая повседневной активности пациента.

В дальнейшем для удобства и практичности устройство СБН помещено в компактный портативный девайс с максимальным уменьшением проводных элементов. Установка такого прибора осуществляется неинвазивно на аурикулярную ветвь БН, являющуюся чувствительными окончаниями волокна [9]. Таким образом, стимулируются ветви нерва, проходящие во внешней части слухового прохода, что воздействует на функционирование парасимпатической системы.

В последующие годы исследователи осознали возможность применения СБН не только в лечении эпилепсии и депрессии, а также при других нозологиях. Так, проведен систематический обзор для оценки эффективности стимуляции нервных волокон в терапии тиннитуса. В пяти исследованиях использовали чрескожные методы, в четырех – имплантируемые устройства. В большинстве наблюдений после стимуляции отмечено незначительное уменьшение беспокойства по поводу шума в ушах [10].

В апреле 2021 г. в журнале *Lancet* опубликовано исследование, посвященное изучению потенциальных возможностей стимуляции волокон БН в лечении ишемического инсульта. Выводами наблюдениями стали данные о том, что чрескожная стимуляция потенцирует восстановление тканей головного мозга посредством ингибирования распространяющейся деполяризации и нейровоспаления в острой постинсультной фазе, что улучшает острое ишемическое повреждение у крыс [11].

Стимуляция блуждающего нерва и сердечно-сосудистые заболевания

Одной из первых в изучении СБН в рамках лечения наджелудочковых нарушений ритма сердца была группа исследователей во главе с М. Ogawa [12]. Эксперимент показал, что у собак с индуцированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдались изменения в активности симпатической и парасимпатической систем: повышение активности звездчатого ганглия на фоне увеличения активности БН.

Y. Zhang и коллеги [13] в своих наблюдениях выявили, что при высокочастотной стимуляции внутренних и наружных нервных волокон сердца уча-

щается индукция фибрилляции предсердий (ФП). В последующие годы S. Stavrakis и соавт. [14] проводили исследование, в котором стимуляция козелка в течение одного часа частотой 20 Гц у больных пароксизмальной ФП повысила эффективный рефрактерный период предсердий, уменьшила длительность индуцированных нарушений ритма на семь минут, увеличила длину цикла ФП на 30 мс. Воздействие осуществлялось на *n.tragus*, проходящий в козелке наружного уха. В качестве плацебо-воздействия использована схожая стимуляция мочки уха. Недавно опубликованное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TREAT AF включало оценку эффективности длительной низкоуровневой стимуляции козелка у пациентов с пароксизмальной формой ФП в течение 6 мес. Результаты показали, что стимуляция ветвей БН существенно снижает бремя ФП ($p = 0,011$) [15]. Таким образом, СБН меняет триггерную и автономную активность предсердий.

Другой важный эффект стимуляции нервных волокон – способность подавлять фибрилляцию желудочков. K. Thunsiqi и соавт. [16] отметили, что 15- и 20-секундная стимуляция ветвей БН увеличивает эффективность дефибрилляции и снижает необходимую энергию для эффективного купирования жизнеугрожающих нарушений ритма.

Также СБН опробована как метод лечения ХСН. Преобладание симпатического влияния и уменьшение тонуса парасимпатической нервной системы служат независимым предиктором высокого риска смертности при сердечной недостаточности [17, 18]. Проведено множество пилотных исследований с малой выборкой и три многоцентровых испытания, ANTHEM-HF, NECTAR-HF и INOVATE-HF, в которые включено 60, 96 и 707 пациентов соответственно.

Исследование ANTHEM-HF, направленное на изучение СБН импульсами тока $2,0 \pm 0,6$ мА с частотой 10 Гц у лиц с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса II/III функционального класса по NYHA [19, 20], подтвердило основной ожидаемый эффект процедуры – улучшение фракции выброса левого желудочка (в среднем на 4,5%) и класса ХСН по NYHA (у 77% пациентов), а также отражало разницу стимуляции правых или левых нервных волокон.

По результатам исследования NECTAR-HF [21], напротив, не обнаружено достоверных различий в группе больных симптомной ХСН, получающих медикаментозную терапию, и реципиентов медикаментозной терапии с электростимуляцией правого *n. vagus* в шейном отделе по данным эхокардиографии, уровню N-концевого пропептида натрийуретического гормона. Стимуляция проведена импульсами тока 1,24 мА в начале и 1,42 мА через 3 мес., частота была постоянной – 20 Гц. Однако зарегистрировано

значимое улучшение качества жизни в группе с использованием СБН по результатам Миннесотского опросника.

Самое крупное из проведенных исследований – INOVATE-HF, конечной точкой которого был летальный исход или прогрессирование сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса III функционального класса по NYHA на фоне полной медикаментозной терапии. Улучшение качества жизни и уменьшение класса сердечной недостаточности по NYHA отмечены в группе лиц со стимуляцией нервных волокон, однако индекс конечного систолического объема не имел статистически значимых различий между двумя группами. На основании критериев сравнения сделано заключение о том, что СБН не снижает смертность и прогрессирование ХСН.

В исследованиях ANTHEM-HF, NESTAR-HF, INOVATE-HF зарегистрированы различия в демографии больных, которые, возможно, могли повлиять на полученные результаты. Также в исследованиях использованы разные технологические платформы, нейронные мишени, СБН, исходные значения частоты сердечных сокращений и их вариабельность, что также потенциально могло изменить результаты.

Низкоуровневая стимуляция ушной ветви БН рассмотрена у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST для лечения ишемии и реперфузионного повреждения. Предыдущие работы авторов показали, что стимуляция нервных волокон может уменьшить размер повреждения миокарда, вызванного ишемией. Для проведения исследования больные инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 ч после появления симптомов, получавшие первичное чрескожное коронарное вмешательство, были разделены на группы. Во второй группе электрическую стимуляцию подавали к правому козелку с начала прибытия в палату и продолжали в течение 2 ч после чрескожного коронарного вмешательства или реперфузии. Всех пациентов наблюдали в течение 7 дней. Так, частота реперфузионных аритмий в первые сутки была значительно снижена в группе СБН. Площадь под кривой для креатинкиназы-МВ и миоглобина в течение 72 ч была меньше в группе электрической стимуляции в сравнении с контрольной группой. Сердечная функция, оцененная с помощью N-концевого пропептида натрийуретического гормона, фракции выброса левого желудочка, была заметно улучшена в группе с применением стимуляции вагусных волокон [22].

Также выявлена связь СБН и синдрома обструктивного апноэ сна. В.А. Malow и коллеги [23] заключили, что стимуляция нервных волокон негативно влияет на синдром обструктивного апноэ сна и требует коррекции режима СБН.

Стимуляция блуждающего нерва и воспалительный рефлекс

В недавних исследованиях установлено влияние роли БН на физиологический механизм воспалительного рефлекса, который задействует чувствительную и двигательную передачу для контроля уровня цитокинов и воспаления. Взаимодействие нервной и иммунной систем происходит через афферентный нейрон БН, который экспрессирует рецепторы цитокинов и других провоспалительных агентов; в это же время иммунные клетки экспрессируют рецепторы воспалительных молекул и синтезируют ацетилхолин [24, 25]. Экспрессия рецепторов интерлейкина 1 бета, фактора некроза опухоли (ФНО) и толл-подобного рецептора 4 на чувствительных нейронах десятой пары способствует восприятию липополисахарида, цитокинов и других провоспалительных агентов и активации передачи информации к ядру одиночного пути [26]. Впоследствии активация передачи информации двигательных волокон стимулирует высвобождение молекул ацетилхолина с противовоспалительным эффектом в периферических органах сердечно-сосудистой, легочной и желудочно-кишечной систем [3]. Связывание ацетилхолина с альфа7-никотиновым рецептором на иммунокомпетентных клетках приводит к передаче хоринергического противовоспалительного сигнала [24].

Работы в данной области показали, что двигательные холинергические волокна дорсального эфферентного ядра БН связаны с катехоламинергическими нейронами селезенки в составе чревного/верхнего брыжеечного ганглиев [27]. Электрическая СБН способствует высвобождению норадреналина в селезенке, связывающегося с бета2-адренорецептором на субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов, содержащей холинацетилтрансферазу – фермент, синтезирующий ацетилхолин [28]. Данный процесс повышает уровень ацетилхолина в селезенке, который впоследствии взаимодействует с альфа7-никотиновым рецептором макрофагов, ингибируя продукцию провоспалительных молекул. На уровне альфа7-никотинового рецептора осуществляются подавление транслокации ядерного фактора каппа би, активация JAK2/STAT3, митохондриальная модуляция воспаления и передача сигналов аденилатциклазы 6 [29–31]. Это опосредует ингибирование синтеза ФНО и других провоспалительных агентов при различных воспалениях. Результаты данных исследований позволили понять механизмы воспалительной регуляции и опосредовали дальнейшие работы.

Так, пациентам с ревматоидным артритом в терапию были добавлены короткие СБН от одного до четырех раз в день, что значительно облегчило тяжесть заболевания в двух группах. Первая группа

состояла из 7 пациентов с ранней стадией заболевания, не ответивших на терапию метотрексатом и ранее не получавших антагонистов ФНО. Во второй группе находились больные, не ответившие на терапию метотрексатом и еще минимум на два других метода лечения – антитела против ФНО, рецептора интерлейкина-6, CD20 и/или терапия ингибиторами костимуляции Т-лимфоцитов. Терапевтическая эффективность электрической СБН была связана со значительным снижением продукции ФНО [32]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании электрическая стимуляция блуждающих волокон (по одной минуте в день или четыре раза в день в течение 12 недель) с помощью имплантированного миниатюрного девайса удовлетворительно переносилась и обладала значительной эффективностью в снижении показателей заболевания у 50% лиц с полирезистентным заболеванием [33]. У большей части пациентов с болезнью Крона от легкой до активной формы СБН вызывала ремиссию патологии через 6 мес. Кроме того, улучшались лабораторные показатели, отражавшие активность заболевания: снижался С-реактивный белок и/или фекальный кальпротектин [34]. При этом электрическая СБН влияет не только на воспаление, но и метаболические нарушения.

Стимуляция блуждающего нерва и ожирение

Блуждающий нерв функционирует как основной канал связи между мозгом и периферией и регулирует пищевое поведение и обмен веществ. Существует связь между измененной чувствительной и двигательной активностью БН и нарушением метаболической и иммунной регуляции при ожирении и метаболическом синдроме. Чувствительные нервные волокна в желудочно-кишечном тракте и портальной системе печени участвуют в передаче сигналов об изменении уровня регуляторных молекул холецистокинина, лептина, липидов, инсулина и глюкозы в головной мозг [3].

Холецистокинин и лептин индуцируют активность чувствительных волокон БН и в значительной степени контролируют насыщение и регулируют пищевое поведение [35]. Холецистокинин высвобождается в ответ на накопление липидов в кишечнике, активируя афферентную передачу сигналов и последующий выход эфферентного БН в печень, что подавляет печеночный глюконеогенез. Имеются экспериментальные доказательства нарушения вагусной чувствительной передачи сигналов при ожирении [36].

Питание с высоким содержанием жиров способствует резистентности к лептину в афферентных нейронах БН, вызывая фосфорилирование супрессора передачи сигналов цитокинов 3, ингибитора преобразователя сигналов и активатора транскрип-

ции 3 – критического этапа внутриклеточной передачи сигналов, опосредованной рецептором лептина [37]. Активация чувствительной передачи сигналов под влиянием глюкозы ослабляется, что характерно для сахарного диабета 2-го типа. Использование цервикальной электрической СБН значительно снижает количество потребляемой пищи, массу тела и процент эпидидимального жира, уменьшает выработку лептина в сыворотке крови животных с ожирением по сравнению с имитированной стимуляцией. Последние разработки в сфере биоэлектроники включали безбатарейное устройство, которое синхронизируется с желудочной перистальтикой и стимулирует передачу сигналов через чувствительные волокна БН [38], что приводит к существенной устойчивой потере веса у животных.

Недавнее исследование показало роль вагального рефлекса при поддиафрагмальной стимуляции ветвей БН у животных с ожирением. Стимуляция в течение месяца подавляла потребление пищи и приводила к снижению массы тела. Одновременно уменьшалась симпатическая активность, увеличивалось влияние парасимпатки, что подтверждал анализ вариабельности сердечного ритма, также повышался уровень панкреатического полипептида – суррогатного маркера эфферентной холинергической активности вагусных волокон [39].

Группа ученых под руководством В. Samniang доказали эффективность постоянной стимуляции шейных ветвей БН с помощью имплантированного электрода и биоэлектронного интерфейса в течение 12 нед. у крыс с ожирением, вызванным избыточным употреблением жиров, и метаболическим синдромом [40]. В сравнении с группой, включавшей имитацию стимуляции, у исследуемых значительно уменьшались отложение висцерального жира, уровень инсулина в плазме и инсулинорезистентность, общий холестерин и триглицериды, понижалось артериальное давление и улучшалась митохондриальная функция. Кроме того, СБН снижала выработку системного уровня ФНО и повышала уровень адипонектина.

Неинвазивная стимуляция аурикулярной ветви БН так же, как и инвазивный метод, приводит к значительному снижению общего веса и содержания висцеральной жировой ткани у крыс с ожирением. В дополнение к биоэлектронным генерируемым устройствам методы альтернативной медицины, такие как медитация, гипноз, акупунктура и биологическая обратная связь, меняют вегетативную регуляцию в сторону увеличения активности БН и подавления воспаления [41].

Иглоукальвание используют в качестве альтернативного подхода к лечению ожирения, а медитации, йоги и другие психофизические практики связаны с благоприятным профилем кардиометаболического риска, включая более низкие уровни

индекса массы тела, триглицеридов и глюкозы, а также пониженную частоту метаболического синдрома [42].

Для оценки влияния СБН на когнитивную обработку пищи проведено наблюдение с включением 21 человека. Участникам представили фотографии еды и попросили оценить, насколько им понравилась эта еда. Перед началом наблюдения испытуемые получали часовую фиктивную или истинную чрескожную стимуляцию. Обнаружена значительная активация в областях афферентного пути БН, включая ствол мозга, таламус, височный полюс, миндалевидное тело, островок и гиппокамп. Это демонстрирует влияние СБН на обработку изображения пищи. Данное наблюдение подтверждает необходимость дальнейших исследований, посвященных оценке возможностей лечения ожирения посредством стимуляции нервных волокон [43].

Заключение

Метод СБН, ранее созданный исключительно для лечения пациентов с эпилепсией, в настоящее время используют все шире, в том числе в раз-

личных областях медицины. Поскольку в основе многих заболеваний лежит дисбаланс симпатических влияний и парасимпатической части нервной системы, стимуляция нервных волокон позволяет глубже изучить патогенез ряда патологий и понять их взаимосвязь. В настоящее время метод стимуляции волокон БН активно исследуют в лечении ожирения. Для определения когорты пациентов, подходящих для стимуляции, типа и длительности процедуры необходимы дополнительные исследования.

Конфликт интересов

О.М. Драпкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Джиоева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Рогожкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Шварц заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Киселев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4453-8430

Джиоева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5384-3795

Рогожкина Елизавета Александровна, клинический ординатор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8993-7892

Шварц Елена Николаевна, лаборант-исследователь отдела координации фундаментальной научной деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8638-7327

Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук руководитель отдела координации фундаментальной научной деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3967-3950

Author Information Form

Drapkina Oksana M., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4453-8430

Dzhioeva Olga N., PhD, Senior Researcher at the Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5384-3795

Rogozhkina Elizaveta A., Medical Resident at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8993-7892

Shvarts Elena N., Research Assistant at the Department of Fundamental Scientific Coordination, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8638-7327

Kiselev Anton R., PhD, Head of the Department of Fundamental Scientific Coordination, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3967-3950

Вклад авторов в статью

ДОМ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДОН – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РЕА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШЕН – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАР – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

DOM – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DON – contribution to the concept of the study, data analysis, approval of the final version, fully responsible for the content

REA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShEN – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAR – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V.A. Pavlov, H. Wang, C.J. Czura, S.G. Friedman, K.J. Tracey. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*, 9 (2003), pp. 125-134.
2. V.A. Pavlov, K.J. Tracey. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2012; 8(12):743-54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189.
3. Арешкина И.Г., Дмитриенко 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
4. Kuba R., Brazdil M., Kalina M., Prochazka T., Hovorka J., Nezadal T., Hadac J., Brozová K., Sebronová V., Komárek V., Marusic P., Oslejsková H., Zárubová J., Rektor I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*. 2009;18(4):269-74. doi: 10.1016/j.seizure.2008.10.012.
5. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 2009;50(5):1220-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01940.x.
6. Naritoku D. K., Terry W. J., Helfert R. W. Regional induction of fosimmunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 1995;22(1):53-62. doi: 10.1016/0920-1211(95)00035-9.
7. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 1990;31 Suppl 2:S1-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05843.x.
8. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000;42(2-3):203-10. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00181-9.
9. Burger, A. M., Van der Does, W., Thayer, J. F., Brosschot, J. F., Verkuil, B. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces spontaneous but not induced negative thought intrusions in high worriers. *Biol. Psychol*. 2019;142:80-89. doi: 10.1016/j.biopsycho.2019.01.014.
10. Stegeman I., Velde H.M., Robe P.A.J.T., Stokroos R.J., Smit A.L. Tinnitus treatment by vagus nerve stimulation: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247221. doi: 10.1371/journal.pone.0247221.
11. Van der Meij A., Wermer M.J.H. Vagus nerve stimulation: a potential new treatment for ischaemic stroke. *Lancet*. 2021;397(10284):1520-1521. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00667-X.
12. Tan A.Y., Zhou S., Ogawa M., Song J., Chu M., Li H., Fishbein M.C., Lin S.F., Chen L.S., Chen P.S. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008;118(9):916-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203.
13. Zhang Y., Scherlag B.J., 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.
14. Zhou Q., Hou Y., Yang S. A Meta- Analysis of the Comparative Efficacy of Ablation for Atrial Fibrillation with and without Ablation of the Ganglionated Plexi. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(12):1687-94. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03220.x.
15. Stavrakis S., Stoner J.A., Humphrey M.B., Morris L., Filiberti A., Reynolds J.C., Elkholey K., Javed I., Twidale N., Riha P., Varahan S., Scherlag B.J., Jackman W.M., Dasari T.W., Po S.S. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(3):282-291. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.008. ...
16. Thunsiri K., Shinlapawittayatorn K., Chinda K., Palee S., Surinkaew S., Chattipakorn S.C., KenKnight B.H., Chattipakorn N. Application of vagus nerve stimulation from the onset of ventricular fibrillation to post-shock period improves defibrillation efficacy. *International journal of cardiology*. 2014;176(3):1030-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.302.
17. Lechat P., Hulot J.S., Escolano S., Mallet A., Leizorovicz A., Werhlen-Grandjean M., Pochmalicki G., Dargie H. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-33. doi: 10.1161/01.cir.103.10.1428. PMID: 11245648.
18. Schwartz P.J., De Ferrari G.M., Sanzo A., Landolina M., Rordorf R., Raineri C., Campana C., Revera M., Ajmone-Marsan N., Tavazzi L., Odero A. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):884-91. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.016.
19. Premchand R.K., Sharma K., Mittal S., Monteiro R., Dixit S., Libbus I., DiCarlo L.A., Ardell J.L., Rector T.S., Amurthur B, KenKnight BH, Anand IS. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study. *Journal of cardiac failure*. 2016;22(8):639-42. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.11.002.

20. Zannad F., De Ferrari G.M., Tuinenburg A.E., Wright D., Brugada J., Butter C., Klein H., Stolen C., Meyer S., Stein K.M., Ramuzat A., Schubert B., Daum D., Neuzil P., Botman C., Castel M.A., D'Onofrio A., Solomon S.D., Wold N., Ruble S.B.. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(7):425-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehu345.
21. Gold M.R., Van Veldhuisen D.J., Hauptman P.J., Borggrefe M., Kubo S.H., Lieberman R.A., Milasinovic G., Berman B.J., Djordjevic S., Neelagaru S., Schwartz P.J., 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; 12;68(2):149-58. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525.
22. Yu L., Huang B., Po S.S., Tan T., Wang M., Zhou L., Meng G., Yuan S., Zhou X., Li X., Wang Z., Wang S., Jiang H. Low-Level Tragus Stimulation for the Treatment of Ischemia and Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Proof-of-Concept Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(15):1511-1520. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.036
23. Malow B.A., Edwards J., Marzec M., Sagher O., Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep A pilot study. *Neurology.* 2000;55(10):1450-4. doi: 10.1212/wnl.55.10.1450.
24. Olofsson P.S., Metz C.N., Pavlov V.A.. The Neuroimmune Communicatome in Inflammation. In Cavaillon J., Singer M. (Eds.), *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic.* NewYork: Wiley; 2017. p. 1485-1516.
25. Terrando N., Pavlov V.A.. Editorial: Neuro-Immune Interactions in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol.* 20186;9:772. doi: 10.3389/fimmu.2018.00772.
26. Zanos T.P., Silverman H.A., Levy T., Tsaava T., Battinelli E., Lorrain P.W., Ashe J.M., Chavan S.S., Tracey K.J., Bouton C.E.. Identification of cytokine-specific sensory neural signals by decoding murine vagus nerve activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(21): E4843-e4852. doi: 10.1073/pnas.1719083115.
27. Kressel A.M., Tsaava T., Levine Y.A., Chang E.H., Addorisio M.E., Chang Q., Burbach B.J., Carnevale D., Lembo G., Zador A.M., Andersson U., Pavlov V.A., Chavan S.S., Tracey K.J. Identification of a brainstem locus that inhibits tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(47):29803-29810. doi: 10.1073/pnas.2008213117.
28. Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ochani M., Valdés-Ferrer S.I., Levine Y.A., Reardon C., Tusche M.W., Pavlov V.A., Andersson U., Chavan S., Mak T.W., Tracey K.J. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011;334(6052):98-101. doi: 10.1126/science.1209985.
29. Parrish W.R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M., Ochani K., Yang L.H., Hudson L., Lin X., Patel N., Johnson S.M., Chavan S., Goldstein R.S., Czura C.J., Miller E.J., Al-Abed Y., Tracey K.J., Pavlov V.A. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol Med.* 2008;14(9-10):567-74. doi: 10.2119/2008-00079.Parrish..
30. Lu B., Kwan K., Levine Y.A., Olofsson P.S., Yang H., Li J., Joshi S., Wang H., Andersson U., Chavan S.S., Tracey K.J. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibit inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release. *Mol Med.* 2014;20(1):350-8. doi: 10.2119/molmed.2013.00117.
31. L. Tarnawski L., Reardon C., Caravaca A.S., Rosas-Ballina M., Tusche M.W., Drake A.R., Hudson L.K., Hanes W.M., Li J.H., Parrish W.R., Ojamaa K., Al-Abed Y., Faltys M., Pavlov V.A., Andersson U., Chavan S.S., Levine Y.A., Mak T.W., Tracey K.J., Olofsson P.S. Adenylyl Cyclase 6 Mediates Inhibition of TNF in the Inflammatory Reflex. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:2648doi: 10.3389/fimmu.2018.02648
32. Koopman F.A., Chavan S.S., Miljko S., Grazio S., Sokolovic S., Schuurman P.R., Mehta A.D., Levine Y.A., Faltys M., Zitnik R., Tracey K.J., Tak P.P. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(29):8284-9. doi: 10.1073/pnas.1605635113.
33. Genovese M.C., Gaylis N.B., Sikes D., Kivitz A., Horowitz D., Peterfy C., Glass E.V., Levine Y.A., Chernoff D.. Safety and efficacy of neurostimulation with a miniaturised vagus nerve stimulation device in patients with multidrug-refractory rheumatoid arthritis: a two-stage multicentre, randomised pilot study. *The Lancet Rheumatology.* 2020; 2(9):e527-e538. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30172-7
34. Bonaz B., Sinniger V., Hoffmann D., Clarençon D., Mathieu N., Dantzer C., Vercueil L., Picq C., Trocmé C., Faure P., Cracowski J.L., Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(6):948-53. doi: 10.1111/nmo.12792.
35. Owyang C., Heldsinger A. Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):338-48. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.338.
36. Wang P.Y., Caspi L., Lam C.K., Chari M., Li X., Light P.E., Gutierrez-Juarez R., Ang M., Schwartz G.J., Lam T.K.. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature.* 2008;452(7190):1012-6. doi: 10.1038/nature06852.
37. de Lartigue G., Barbier de la Serre C., Espero E., Lee J., Raybould H.E. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(1):E187-95. doi: 10.1152/ajpendo.00056.2011.
38. Yao G., Kang L., Li J., Long Y., Wei H., Ferreira C.A., Jeffery J.J., Lin Y., Cai W., Wang X. Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device. *Nat Commun.* 2018;9(1):5349. doi: 10.1038/s41467-018-07764-z.
39. Dai F., Yin J., Chen J.D.Z.. Effects and Mechanisms of Vagal Nerve Stimulation on Body Weight in Diet-Induced Obese Rats. *Obes Surg.* 2020;30(3):948-956. doi: 10.1007/s11695-019-04365-7.
40. Samniang B., Shinlapawittayatorn K., Chunchai T., Pongkan W., Kumfu S., Chattipakorn S.C., KenKnight B.H., Chattipakorn N. Vagus Nerve Stimulation Improves Cardiac Function by Preventing Mitochondrial Dysfunction in Obese-Insulin Resistant Rats. *Sci Rep.* 2016;6:19749. doi: 10.1038/srep19749.
41. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8:1452. doi: 10.3389/fimmu.2017.01452.
42. Zhang K., Zhou S., Wang C., Xu H., Zhang L. Acupuncture on Obesity: Clinical Evidence and Possible Neuroendocrine Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:6409389. doi: 10.1155/2018/6409389.
43. Alicart H., Heldmann M., Göttlich M., Obst M.A., Tittgemeyer M., Münte T.F. Modulation of visual processing of food by transcutaneous vagus nerve stimulation (tvNS). *Brain Imaging Behav.* 2021;15(4):1886-1897. doi: 10.1007/s11682-020-00382-8.

REFERENCES

1. V.A. Pavlov, H. Wang, C.J. Czura, S.G. Friedman, K.J. Tracey. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine,* 9 (2003), pp. 125-134.
2. V.A. Pavlov, K.J. Tracey. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nature*

- Reviews. *Endocrinology*. 2012; 8(12):743-54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189.
3. Areshkina I.G. 1, Dmitrenko D.V. 1, Shnyder N.A. 2, Narodova E.A. Efficacy and safety of vagal nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019; 11(1): 27-36. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36 (In Russian)
 4. Kuba R., Brazdil M., Kalina M., Prochazka T., Hovorka J., Nezadal T., Hadac J., Brozová K., Sebronová V., Komárek V., Marusic P., Oslejsková H., Zárubová J., Rektor I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*. 2009;18(4):269-74. doi: 10.1016/j.seizure.2008.10.012.
 5. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 2009;50(5):1220-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01940.x.
 6. Naritoku D. K., Terry W. J., Helfert R. W. Regional induction of fosimmunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 1995;22(1):53-62. doi: 10.1016/0920-1211(95)00035-9.
 7. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 1990;31 Suppl 2:S1-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05843.x.
 8. Elger G., Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000;42(2-3):203-10. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00181-9.
 9. Burger, A. M., Van der Does, W., Thayer, J. F., Brosschot, J. F., Verkuil, B. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces spontaneous but not induced negative thought intrusions in high worriers. *Biol. Psychol*. 2019;142:80-89. doi: 10.1016/j.biopsycho.2019.01.014.
 10. Stegeman I., Velde H.M., Robe P.A.J.T., Stokroos R.J., Smit A.L. Tinnitus treatment by vagus nerve stimulation: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247221. doi: 10.1371/journal.pone.0247221.
 11. Van der Meij A., Wermer M.J.H. Vagus nerve stimulation: a potential new treatment for ischaemic stroke. *Lancet*. 2021;397(10284):1520-1521. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00667-X.
 12. Tan A.Y., Zhou S., Ogawa M., Song J., Chu M., Li H., Fishbein M.C., Lin S.F., Chen L.S., Chen P.S. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008;118(9):916-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203.
 13. Zhang Y., Scherlag B.J., 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.
 14. Zhou Q., Hou Y., Yang S. A Meta- Analysis of the Comparative Efficacy of Ablation for Atrial Fibrillation with and without Ablation of the Ganglionated Plexi. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(12):1687-94. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03220.x.
 15. Stavrakis S., Stoner J.A., Humphrey M.B., Morris L., Filiberti A., Reynolds J.C., Elkholey K., Javed I., Twidale N., Riha P., Varahan S., Scherlag B.J., Jackman W.M., Dasari T.W., Po S.S. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(3):282-291. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.008. .
 16. Thunsiri K., Shinlapawittayatorn K., Chinda K., Palee S., Surinkaew S., Chattipakorn S.C., KenKnight B.H., Chattipakorn N. Application of vagus nerve stimulation from the onset of ventricular fibrillation to post-shock period improves defibrillation efficacy. *International journal of cardiology*. 2014;176(3):1030-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.302.
 17. Lechat P., Hulot J.S., Escolano S., Mallet A., Leizorovicz A., Werhlen-Grandjean M., Pochmalicki G., Dargie H. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-33. doi: 10.1161/01.cir.103.10.1428. PMID: 11245648.
 18. Schwartz P.J., De Ferrari G.M., Sanzo A., Landolina M., Rordorf R., Raineri C., Campana C., Revera M., Ajmone-Marsan N., Tavazzi L., Odero A. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):884-91. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.016.
 19. Premchand R.K., Sharma K., Mittal S., Monteiro R., Dixit S., Libbus I., DiCarlo L.A., Ardell J.L., Rector T.S., Amurthur B, KenKnight BH, Anand IS. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study. *Journal of cardiac failure*. 2016;22(8):639-42. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.11.002.
 20. Zannad F., De Ferrari G.M., Tuinenburg A.E., Wright D., Brugada J., Butter C., Klein H., Stolen C., Meyer S., Stein K.M., Ramuzat A., Schubert B., Daum D., Neuzil P., Botman C., Castel M.A., D'Onofrio A., Solomon S.D., Wold N., Ruble S.B. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(7):425-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehu345.
 21. Gold M.R., Van Veldhuisen D.J., Hauptman P.J., Borggreffe M., Kubo S.H., Lieberman R.A., Milasinovic G., Berman B.J., Djordjevic S., Neelagaru S., Schwartz P.J., 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; 12;68(2):149-58. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525.
 22. Yu L., Huang B., Po S.S., Tan T., Wang M., Zhou L., Meng G., Yuan S., Zhou X., Li X., Wang Z., Wang S., Jiang H. Low-Level Tragus Stimulation for the Treatment of Ischemia and Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Proof-of-Concept Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(15):1511-1520. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.036
 23. Malow B.A., Edwards J., Marzec M., Sagher O., Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep A pilot study. *Neurology*. 2000;55(10):1450-4. doi: 10.1212/wnl.55.10.1450.
 24. Olofsson P.S., Metz C.N., Pavlov V.A.. The Neuroimmune Communicatome in Inflammation. In Cavillon J., Singer M. (Eds.), *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*. NewYork: Wiley; 2017. p. 1485-1516.
 25. Terrando N., Pavlov V.A.. Editorial: Neuro-Immune Interactions in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:772. doi: 10.3389/fimmu.2018.00772.
 26. Zanos T.P., Silverman H.A., Levy T., Tsaava T., Battinelli E., Lorraine P.W., Ashe J.M., Chavan S.S., Tracey K.J., Bouton C.E.. Identification of cytokine-specific sensory neural signals by decoding murine vagus nerve activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(21): E4843-e4852. doi: 10.1073/pnas.1719083115.
 27. Kressel A.M., Tsaava T., Levine Y.A., Chang E.H., Addorisio M.E., Chang Q., Burbach B.J., Carnevale D., Lembo G., Zador A.M., Andersson U., Pavlov V.A., Chavan S.S., Tracey K.J. Identification of a brainstem locus that inhibits tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(47):29803-29810. doi: 10.1073/pnas.2008213117.
 28. Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ochani M., Valdés-Ferrer S.I., Levine Y.A., Reardon C., Tusche M.W., Pavlov V.A., Andersson U., Chavan S., Mak T.W., Tracey K.J. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. 2011;334(6052):98-101. doi: 10.1126/science.1209985.
 29. Parrish W.R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M., Ochani K., Yang L.H., Hudson L., Lin X., Patel N.,

- Johnson S.M., Chavan S., Goldstein R.S., Czura C.J., Miller E.J., Al-Abed Y., Tracey K.J., Pavlov V.A. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol Med.* 2008;14(9-10):567-74. doi: 10.2119/2008-00079.Parrish.
30. Lu B., Kwan K., Levine Y.A., Olofsson P.S., Yang H., Li J., Joshi S., Wang H., Andersson U., Chavan S.S., Tracey K.J. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibit inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release. *Mol Med.* 2014;20(1):350-8. doi: 10.2119/molmed.2013.00117.
31. L. Tarnawski L., Reardon C., Caravaca A.S., Rosas-Ballina M., Tusche M.W., Drake A.R., Hudson L.K., Hanes W.M., Li J.H., Parrish W.R., Ojamaa K., Al-Abed Y., Faltys M., Pavlov V.A., Andersson U., Chavan S.S., Levine Y.A., Mak T.W., Tracey K.J., Olofsson P.S. Adenylyl Cyclase 6 Mediates Inhibition of TNF in the Inflammatory Reflex. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:2648doi: 10.3389/fimmu.2018.02648
32. Koopman F.A., Chavan S.S., Miljko S., Grazio S., Sokolovic S., Schuurman P.R., Mehta A.D., Levine Y.A., Faltys M., Zitnik R., Tracey K.J., Tak P.P. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(29):8284-9. doi: 10.1073/pnas.1605635113.
33. Genovese M.C., Gaylis N.B., Sikes D., Kivitz A, Horowitz D., Peterfy C., Glass E.V., Levine Y.A., Chernoff D. Safety and efficacy of neurostimulation with a miniaturised vagus nerve stimulation device in patients with multidrug-refractory rheumatoid arthritis: a two-stage multicentre, randomised pilot study. *The Lancet Rheumatology.* 2020; 2(9):e527-e538. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30172-7
34. Bonaz B., Sinniger V., Hoffmann D., Clarençon D., Mathieu N., Dantzer C., Vercueil L., Picq C., Trocmé C., Faure P., Cracowski J.L., Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(6):948-53. doi: 10.1111/nmo.12792.
35. Owyang C., Heldsinger A. Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):338-48. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.338.
36. Wang P.Y., Caspi L., Lam C.K., Chari M., Li X., Light P.E., Gutierrez-Juarez R., Ang M., Schwartz G.J., Lam T.K.. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature.* 2008;452(7190):1012-6. doi: 10.1038/nature06852.
37. de Lartigue G., Barbier de la Serre C., Espero E., Lee J., Raybould H.E. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(1):E187-95. doi: 10.1152/ajpendo.00056.2011.
38. Yao G., Kang L., Li J., Long Y., Wei H., Ferreira C.A., Jeffery J.J., Lin Y., Cai W., Wang X. Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device. *Nat Commun.* 2018;9(1):5349. doi: 10.1038/s41467-018-07764-z.
39. Dai F., Yin J., Chen J.D.Z.. Effects and Mechanisms of Vagal Nerve Stimulation on Body Weight in Diet-Induced Obese Rats. *Obes Surg.* 2020;30(3):948-956. doi: 10.1007/s11695-019-04365-7.
40. Samniang B., Shinlapawittayatorn K., Chunchai T., Pongkan W., Kumfu S., Chattipakorn S.C., KenKnight B.H., Chattipakorn N. Vagus Nerve Stimulation Improves Cardiac Function by Preventing Mitochondrial Dysfunction in Obese-Insulin Resistant Rats. *Sci Rep.* 2016;6:19749. doi: 10.1038/srep19749.
41. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8:1452. doi: 10.3389/fimmu.2017.01452.
42. Zhang K., Zhou S., Wang C., Xu H., Zhang L. Acupuncture on Obesity: Clinical Evidence and Possible Neuroendocrine Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:6409389. doi: 10.1155/2018/6409389.
43. Alicart H., Heldmann M., Göttlich M., Obst M.A., Tittgemeyer M., Münte T.F. Modulation of visual processing of food by transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Brain Imaging Behav.* 2021;15(4):1886-1897. doi: 10.1007/s11682-020-00382-8.

Для цитирования: Драпкина О.М., Джисоева О.Н., Рогожкина Е.А., Шварц Е.Н., Киселев А.Р. Чрескожная неинвазивная вегетативная стимуляция: возможности и перспективы метода в практике специалистов по внутренним болезням. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 191-200. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-191-200

To cite: Drapkina O.M., Dzhoieva O.N., Rogozhkina E.A., Shvarts E.N., Kiselev A.R. Percutaneous non-invasive stimulation: possibilities and prospects of the method in the practice of specialists in internal diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 191-200. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-191-200