Лечение нарушений ритма сердца путем увеличения очага первоначального возбуждения в синоатриальном узле (экспериментальное исследование)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Нечепуренко Анатолий
Анатолевич – кандидат
медицинских наук, заведующий
отделением хирургического
лечения сложных нарушений
ритма сердца
и электрокардиостимуляции
ФГБУ ЦССХ Минздрава
России (Астрахань, Российская
Федерация)
E-mail: vestik@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5722-9883>

Нечепуренко А.А.¹, Тарасов Д.Г.¹, Покровский В.М.²,
Галенко-Ярошевский П.А.², Коротков К.Г.³, Суздалев К.Ф.⁴,
Лебедева С.А.⁵, Минкин В.А.⁶, Маслова П.Д.², Чередник И.Л.²,
Абушкевич В.Г.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414011, г. Астрахань, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры», 191040, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», 344006, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Акционерное общество «Центральный научно-исследовательский институт «Электрон», 194223, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Ключевые слова:

синоатриальный узел, зона
ранней деполяризации

Цель: поиск альтернативных подходов к лечению нарушений ритма сердца, основанных на подавлении спонтанной активности пейсмекерных клеток синусового узла (СУ) через увеличение очага первоначального возбуждения в синоатриальной (СА) области сердца.

Результаты. Наблюдения выполнены на 10 кроликах. Кролика фиксировали в станке. Регистрировали электрокардиограмму в I стандартном отведении. В рефлексогенную зону правой ушной раковины фиксировали 2 игольчатых крючкообразных электрода. Проводили стимуляцию указанной зоны. У 6 кроликов исходный ритм был регулярный синусовый, а у 4 наблюдалась синусовая аритмия. При стимуляции рефлексогенной зоны залпами из 4 электрических импульсов (длительность импульсов по 2 мс, частота импульсов в залпах по 80 Гц) в частотном диапазоне $173,5 \pm 2,0$ – $214,0 \pm 1,8$ в минуту наблюдалась синхронизация между частотой стимуляции и частотой сердечных сокращений. На каждый залп, наносимый на рефлексогенную зону ушной раковины, сердце совершало одно сокращение. Изменение частоты залпов приводило к синхронному изменению частоты сердечных сокращений. Создавалась возможность управлять ритмом сердца. При 8 импульсах в залпе диапазон синхронизации был $165,8 \pm 2,2$ – $210,3 \pm 2,4$ в минуту. За пределами рефлексогенной зоны эффект отсутствовал при всех режимах стимуляции. При 8 импульсах в залпах отмечается расширение диапазона синхронизации.

Заключение. Чрескожная стимуляция рефлексогенной зоны ушной раковины приводит к увеличению площади зоны ранней деполяризации в СА области и объединению разрозненных пулов клеток в единый очаг активации. Подавление разрозненной спонтанной активности пейсмекерных клеток СУ через увеличение площади зоны ранней деполяризации в СА области является перспективным подходом для лечения нарушений ритма сердца.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нечепуренко А.А., Тарасов Д.Г., Покровский В.М., Галенко-Ярошевский П.А., Коротков К.Г., Суздалев К.Ф., Лебедева С.А., Минкин В.А., Маслова П.Д., Чередник И.Л., Абушкевич В.Г. Лечение нарушений ритма сердца путем увеличения очага первоначального возбуждения в синоатриальном узле (экспериментальное исследование) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 2. С. 84–89. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-84-89>

Статья поступила в редакцию 20.01.2021. Принята в печать 15.05.2021.

Treatment of heart rhythm disorders by increasing the focus of initial excitation in the synoatrial node (experimental study)

Nechepurenko A.A.¹, Tarasov D.G.¹, Pokrovsky V.M.², Galenko-Yaroshevsky P.A.², Korotkov K.G.³, Suzdalev K.F.⁴, Lebedeva S.A.⁵, Minkin V.A.⁶, Maslova P.D.², Cherednik I.L.², Abushkevich V.G.²

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery, 414011, Astrakhan, Russian Federation

² Kuban State Medical University, 350063, Krasnodar, Russian Federation

³ Saint Petersburg Research Institute of Physical Culture, 191040, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ South Federal University, 344006, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

⁶ Research and Production Enterprise "Electron", 198188, St. Petersburg, Russian Federation

The aim: search for alternative approaches to the treatment of cardiac arrhythmias based on the suppression of the spontaneous activity of pacemaker cells of the sinus node through an increase in the focus of initial excitation in the sinoatrial region of the heart.

Results. The observations were carried out in 10 rabbits. The rabbit was fixed in the machine. An electrocardiogram was recorded. The area of the right auricle was injected with two fixed, needle-like, hook-shaped electrodes. Volleys of electrical impulses came from the electrostimulator through an insulating block. In 6 rabbits, the initial rhythm was sinus, and in 4, sinus arrhythmia was observed. When stimulating the reflexogenic zone with bursts of 4 electrical impulses (pulse duration of 2 milliseconds, pulse frequency in bursts of 80 Hz) in the frequency range $173.5 \pm 2.0 - 214.0 \pm 1.8$ per minute, synchronization was observed between the frequency of bursts and heart rate. For each volley applied to the reflexogenic zone of the auricle, the heart made one contraction. The change in the frequency of volleys led to a synchronous change in the heart rate. The ability to control the heart rate was created. The arrhythmia disappeared. There was no synchronization outside the range. With 8 pulses in a salvo, the synchronization range was $165.8 \pm 2.2 - 210.3 \pm 2.4$ per minute. There was no effect outside the reflexogenic zone. With 8 pulses in salvos, the synchronization range was greater than with 4 pulses.

Conclusion. Increasing the area of the early depolarization zone in the sinoatrial region by percutaneous stimulation of the reflexogenic zone of the auricle with volleys of electrical impulses, is a promising approach for the treatment of cardiac arrhythmias.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Nechipurenko A.A., Tarasov D.G., Pokrovsky V.M., Galenko-Yaroshevsky P.A., Korotkov K.G., Suzdalev K.F., Lebedeva S.A., Minkin V.A., Maslova P.D., Cherednik I.L., Abushkevich V.G. Treatment of heart rhythm disorders by increasing the focus of initial excitation in the synoatrial node (experimental study). Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (2): 84–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-84-89> (in Russian)

Received 20.01.2021. Accepted 15.05.2021.

CORRESPONDENCE

Anatoly A. Nechipurenko – MD,
Head of the Department
of Surgical Treatment of Complex
Heart Rhythm Disorders and
Electrocardiostimulation, Federal
Center for Cardiovascular Surgery
(Astrakhan, Russian Federation)
E-mail: vestik@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5722-9883>

Keywords:

sinoatrial node, early
depolarization zone

Одним из социально значимых нарушений ритма сердца является фибрилляция предсердий (ФП). Тромбоэмболические события как самые частые и серьезные осложнения ФП могут привести к инсульту, инфаркту миокарда,

артериальным тромбозам. Существующие подходы в лечении и профилактике ФП на сегодняшний день показали свою эффективность при определенных формах заболевания. Так, методом выбора в лечении пароксизмальной ФП является радиоча-

стотная абляция (РЧА) устьев легочных вен. Однако не всегда этот метод дает эффективный и стойкий результат, поэтому ведется поиск новых методов терапии [1].

Ранее нами уже был выполнен ряд наблюдений. Перед проведением РЧА в левом предсердии у пациентов, страдающих пароксизмальной ФП, вне наркоза, на синусовом ритме проводили навигационное картирование правого предсердия (ПП) и определяли площадь ранней деполяризации синоатриальной (СА) области. На системе CARTO-3 строили электроанатомическую изохронную модель ПП при помощи циркулярного навигационного 20-полюсного катетера LASSO NAV. Применяли автоматический метод сбора и анализа активационных точек (модуль CONFIDENCE). Устанавливали не менее 500 активационных точек в полости ПП.

Было выявлено, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП площадь зоны ранней деполяризации в ПП связана с длительностью заболевания: чем меньше продолжительность заболевания, тем больше площадь первоначальной активации ПП [2].

Теории, объясняющие объединение ритмов пулов клеток синусового узла (СУ) в единую систему формирования ритма сердца путем нексусов, электрических, электротонических взаимодействий, содержат много противоречий и не могут объяснить этот процесс [3]. Они основаны на общепринятых представлениях о том, что ритм сердца инициируется пейсмекерными клетками СУ, а экстракардиальная нервная система оказывает корректирующее влияние, проявляемое увеличением или уменьшением частоты сердечных сокращений [4]. Это воздействие может проявляться двумя путями: внутриклеточными механизмами, приводящими к изменению скорости медленной диастолической деполяризации потенциалов действия пейсмекерных клеток узла, или межклеточным взаимодействием – объединением пулов пейсмекерных клеток, имеющих разные ритмы в единый ритм [5].

Принципиально иной механизм объединения пулов клеток СУ рассматривает возможность одновременного поступления нервных импульсов из головного мозга по парасимпатическим волокнам блуждающего нерва, непосредственно в область СУ, т.е. происходит усвоение пейсмекерными клетками СУ ритма, передаваемого по блуждающему нерву.

В ряде работ показана возможность купирования нарушений ритма сердца путем чрескожной аурикулярной стимуляции блуждающего нерва [6].

Цель работы – апробирование способа управления ритмом сердца и снятие аритмии путем чрескожной стимуляции залпами электрическим импульсом рефлексогенной зоны ушной раковины кролика.

Материал и методы

Наблюдения были выполнены на 10 домашних кроликах-самцах 5–6 мес массой 4–5 кг. Животное фиксировалось в станке головным концом вниз. На компьютерном кардиографе регистрировали электрокардиограмму в I стандартном отведении. В рефлексогенной зоне правой ушной раковины фиксировали два игольчатых крючкообразных электрода. Залпы электрических импульсов поступали от универсального электростимулятора через изолирующий блок. В эксперименте на животных исследователи обеспечили гуманное отношение к животным, действовали в соответствии с Правилами по уходу и использованию лабораторных животных.

Статистический анализ данных исследования был проведен с использованием программ STATISTIKA 6,0 for Windows фирмы Stat Soft, Inc.

Результаты

Исходная частота сердечных сокращений – $201,2 \pm 3,3$. У 6 кроликов исходный ритм был синусовый, а у 4 наблюдалась синусовая аритмия. При стимуляции рефлексогенной зоны залпами из 4 электрических импульсов (длительность импульсов по 2 мс, частота импульсов в залпах по 80 Гц) в частотном диапазоне $173,5 \pm 2,0$ – $214,0 \pm 1,8$ импульса в минуту наблюдалась синхронизация между частотой стимуляции и частотой сердечных сокращений. На каждый залп, наносимый на рефлексогенную зону ушной раковины, сердце выдавало одно сокращение. Изменение частоты стимуляции приводило к синхронному изменению частоты сердечных сокращений. Создавалась возможность управлять ритмом сердца. Исходно регистрируемая синусовая аритмия исчезала (см. рисунок). За пределами границ диапазона синхронизации не отмечали. При увеличении количества импульсов в залпе до 8 диапазон синхронизации увеличивался и составлял $165,8 \pm 2,2$ – $210,3 \pm 2,4$ импульса в минуту. За пределами рефлексогенной зоны эффект отсутствовал. При 8 импульсах в залпах отмечается расширение диапазона синхронизации.

Таким образом, в нашем эксперименте показано, что залповая стимуляция рефлексогенной зоны ушной раковины кролика в определенном частотном диапазоне приводит к синхронизации ритма сердца с частотой стимуляции. Наблюдаемое явление может быть положено в основу разработки метода купирования аритмий сердца.

Обсуждение

Согласно концепции ритмогенеза В.М. Покровского [7, 8], формирование ритма сердца в целост-

Усвоение сердцем ритма залпов электрических импульсов, наносимых на рефлексогенную зону уха кролика: А – исходная ЭКГ кролика в I отведении. ЧСС 150 в минуту; Б – усвоение сердцем ритма залпов из 4 электрических импульсов, наносимых на рефлексогенную зону уха кролика. Частота стимуляции 110 имп/мин; В – синусовая аритмия в исходном состоянии; Г – снятие аритмии при усвоении сердцем ритма залпов из 4 электрических импульсов, наносимых на рефлексогенную зону уха кролика с частотой стимуляции 140 имп/мин. Скорость регистрации ЭКГ 50 мм/с

Assimilation by the heart of the rhythm of bursts of electrical impulses applied to the reflexogenic zone of the rabbit's ear: А – initial rabbit ECG in lead I. Heart rate 150/min; В – assimilation of the rhythm of the heart of volleys of 4 electrical impulses applied to the reflexogenic zone of the rabbit's ear. Stimulation frequency 110 imp/min; С – sinus arrhythmia in the initial state; D – removal of arrhythmia when the heart assimilates the rhythm of volleys of 4 electrical impulses applied to the reflexogenic zone of the rabbit's ear with a stimulation frequency of 140 impulses, min. ECG recording speed of 50 mm/s

ном организме осуществляется иерархической системой структур и механизмов, включающих прямое взаимодействие мозга и сердца. Ритм формируется в головном мозге в форме залпов нервных импульсов. Конечным звеном формирования являются эфферентные структуры блуждающего нерва в продолговатом мозге. Отсюда сигналы в форме залпов нервных импульсов по блуждающим нервам достигают СА-узла, и при взаимодействии этих сигналов с пейсмекерными клетками инициируется ритм сердца.

Такая точка зрения подтверждается тем, что при подавлении центрального генератора ритма сердца (общая анестезия) площадь очага ранней деполяризации синоатриальной области уменьшается [9].

Моделью усвоения СА-узлом ритма, передаваемого по блуждающему нерву, является вагусно-сердечная синхронизация: в ответ на стимуляцию в виде залпа электрических импульсов, наносимых на периферический конец перерезанного блуждающего нерва, сердце строго через определенный промежуток времени производит одно сокращение. Изменение частоты стимуляции в определенном частотном диапазоне вызывает синхронное изменение частоты сердечных сокращений [7]. Соответственно если происходит усвоение сердцем заданного ритма, то область первоначальной активации в области СА-узла должна быть значительно большей, чем при автономной работе сердца. Данное утверждение было подтверждено серией экс-

периментов с применением методики свечения пейсмекерных клеток в высокочастотном электромагнитном поле [10, 11].

Таким образом, одним из способов увеличения зоны ранней деполяризации в СА-области является получение вагусно-сердечной синхронизации посредством прямой стимуляции блуждающего нерва. Однако такой подход в клинической практике неприемлем. В настоящее время ведется поиск неинвазивных методов стимуляции. Один из подходов увеличения зоны ранней деполяризации в СУ – разработка новых фармакологических препаратов. Так, в опытах на кошках с аритмией сердца через 15 мин от момента введения SS-68 в дозе 20 мкг/кг частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не изменялась, сердечные циклы становились одинаковыми по длительности, пулы пейсмекерных клеток объединялись, аритмия прекращалась. В течение последующих 2 ч действие SS-68 сохранялось [12].

Недавно показано, что SS-68 в опытах на кардиомиоцитах млекопитающих (в режиме whole cell с применением метода patch clamp [13]) обладает высокой избирательной блокирующей активностью в отношении $I_{K_{ACh}}$ а также M_2 -холинорецепторов, которые при стимуляции способны активировать $I_{K_{ACh}}$ способствуя синхронизации работы пулов пейсмекерных клеток и исчезновению аритмии.

Принципиально другой подход увеличения зоны ранней деполяризации в СА-узле – замена на

биологические пейсмекеры, созданные на основе генов, доставленных непосредственно в кардиомиоциты, или на основе трансплантированных генетически модифицированных стволовых клетках, обладающих спонтанной пейсмекерной активностью. Экспрессирование человеческого натрийуретического пептида в эмбриональные стволовые клетки мышей по морфологическим признакам позволяет идентифицировать пейсмекероподобные клетки, а их культивирование с эндотелином-1 способно увеличить концентрацию подобных клеток для последующего использования в качестве биологического пейсмекера [14].

Литература

1. Стрельников А.Г., Лосик Д.В., Сергеевичев Д.С., Зыков И.С., Абашкин С.А., Романов А.Б., Покушалов Е.А. Нейротоксическая денервация автономной нервной системы левого предсердия в целях лечения и профилактики фибрилляции предсердий: экспериментальное исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19, № 3. С. 94–99.
2. Нечепуренко А.А., Романцов Е.И. Влияние блуждающего нерва на длительность пароксизмальной фибрилляции предсердий и зону ранней деполяризации в синоатриальной области сердца // Высшая школа: научные исследования : материалы Межвузовского научного конгресса. Москва : Инфинити, 2020. С. 136–143.
3. Mazurov M.E. Control of the unified heart rhythm // Biofizika. 2009. Vol. 54, N 1. P. 89–96.
4. Сыровнев В.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. Стимуляция блуждающего нерва в кардиологии // Трансляционная медицина. 2017. № 4 (2). С. 6–16.
5. Yaniv V., Lyashkov A.E., Lakatta E.G. The fractal-like complexity of heart rate variability beyond neurotransmitters and autonomic receptors: signaling intrinsic to sinoatrial node pacemaker cells // Cardiovasc. Pharm. Open Access. 2013. Vol. 2. P. 111. DOI: <https://doi.org/10.4172/2329-6607.1000111>
6. Badran B.W., Yu A.B., Adair D., Mappin G., DeVries W.H., Jenkins D.D. et al. Laboratory Administration of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS): technique, targeting, and considerations // J. Vis. Exp. 2019. Vol. 143. Article ID e58984. DOI: <https://doi.org/10.3791/58984>
7. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар : Кубань-книга. 2007. 143 с.
8. Pokrovsky V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive or-

Заключение

Чрескожная стимуляция рефлексогенной зоны ушной раковины залпами электрических импульсов в определенном частотном диапазоне приводит к увеличению площади зоны ранней деполяризации в СА-области и объединению разрозненных пулов клеток в единый очаг активации. Подавление разрозненной спонтанной активности пейсмекерных клеток СУ через увеличение площади зоны ранней деполяризации в СА-области является перспективным подходом для лечения нарушений ритма сердца. Требуется дальнейшее изучение указанного подхода.

9. P. 19–35.
9. Покровский В.М., Тарасов Д.Г., Нечепуренко А.А., Коротков К.Г., Абушкевич В.Г. Очаг ранней деполяризации в синоатриальной области правого предсердия у человека до наркоза и при наркозе // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2018. Т. 6, № 4 (22). С. 49–54.
10. Покровский В.М., Сомов И.М. Визуализация процесса возбуждения в синоатриальной области сердца кошки при раздражении блуждающего нерва // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10, № 1. С. 70–72.
11. Pokrovsky V.M., Nechipurenko A.A., Tarasov D.G., Korotkov K.G., Abushkevich V.G. Sinoatrial node pacemaker cell pool Dynamics upon synchronization with vagus nerve rhythm // J. Appl. Biotechnol. Bioeng. 2019. Vol. 6, N 3. P. 114–116.
12. Bogus S.K., Galenko-Yaroshevsky P.A., Suzdalev K.F., Sukoyan G.V., Abushkevich V.G. 2-Phenyl-1-(3-Pyrrolidin-1-yl-Propyl)-1 H-Indole Hydrochloride (SS-68) antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) // Res. Results Pharmacol. 2018. Vol. 4, N 2. P. 133–150.
13. Абрамочкин Д.В., Кузьмин В.С., Розенштраух Л.В. Ионные каналы и токи сердечного волокна – основы современной электрофизиологии сердца // Руководство по кардиологии в четырех томах. Т. 1: Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы / под ред. Е.И. Чазова. Москва : Практика. 2014. С. 39–83.
14. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Возможности конструкции биологических водителей ритма сердца при поражении синусового узла (обзор литературы с собственными исследованиями) // Медицинский вестник Башкортостана. 2008. Т. 3, № 1. С. 51–56.

References

1. Strel'nikov A.G., Losik D.V., Sergeevichev D.S., Zыkov I.S., Abashkin S.A., Romanov A.B., et al. Neurotoxic

denervation of the left atrial autonomic nervous system for the treatment and prevention of atrial fibrillation:

a pilot study. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* [Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery]. 2015; 19 (3): 94–9. (in Russian)

2. Nechepurenko A.A., Romantsov E.I. Influence of the vagus nerve on the duration of paroxysmal atrial fibrillation and the zone of early depolarization in the sinoatrial region of the heart. In: Graduate School: Research. Materials of the Interuniversity Scientific Congress. Moscow: Infiniti, 2020: 136–43. (in Russian)

3. Mazurov M.E. Control of the unified heart rhythm. *Biofizika*. 2009; 54 (1): 89–96.

4. Syrovnev V.A., Lebedev D.S., Mikhaylov E.N. Vagus nerve stimulation in cardiology. *Translyatsionnaya meditsina* [Translational Medicine]. 2017; 4 (2). P. 6–16. (in Russian)

5. Yaniv V., Lyashkov A.E., Lakatta E.G. The fractal-like complexity of heart rate variability beyond neurotransmitters and autonomic receptors: signaling intrinsic to sinoatrial node pacemaker cells. *Cardiovasc Pharm Open Access*. 2013; 2: 111. DOI: <https://doi.org/10.4172/2329-6607.1000111>

6. Badran B.W., Yu A.B., Adair D., Mappin G., DeVries W.H., Jenkins D.D., et al. Laboratory Administration of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS): technique, targeting, and considerations. *J Vis Exp*. 2019; 143: e58984. DOI: <https://doi.org/10.3791/58984>

7. Pokrovsky V.M. Formation of heart rhythm in humans and animals. Krasnodar: Kuban'-kniga, 2007: 143 p. (in Russian)

8. Pokrovsky V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J Integr Neurosci*. 2016; 15 (1): 19–35.

9. Pokrovsky V.M., Tarasov D.G., Nechepurenko A.A., Kоротков K.G., Abushkevich V.G. A focus of early de-

polarization in the sinoatrial region of the right atrium in humans before and during anesthesia. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo* [Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal]. 2018; 6 [4 (22)]: 49–54. (in Russian)

10. Pokrovsky V.M., Somov I.M. Visualization of the process of excitation in the sinoatrial region of the cat's heart upon irritation of the vagus nerve. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of North Caucasus]. 2015; 10 (1): 70–2. (in Russian)

11. Pokrovsky V.M., Nechepurenko A.A., Tarasov D.G., Kоротков K.G., Abushkevich V.G. Sinoatrial node pacemaker cell pool Dynamics upon synchronization with vagus nerve rhythm. *J Appl Biotechnol Bioeng*. 2019; 6 (3): 114–6.

12. Bogus S.K., Galenko-Yaroshevsky P.A., Suzdalev K.F., Sukoyan G.V., Abushkevich V.G. 2-Phenyl-1-(3-Pyrrolidin-1-yl-Propyl)-1 H-Indole Hydrochloride (SS-68) antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I). *Res Results Pharmacol*. 2018; 4 (2): 133–50.

13. Abramochkin D.V., Kuz'min V.S., Rozenshtaukh L.V. Ionic channels and currents of cardiac fiber – the foundations of modern electrophysiology of the heart. In: E.I. Chazov (ed.). *Guide to Cardiology in Four Volumes. Vol. 1: Physiology and Pathophysiology of the Cardiovascular System*. Moscow: Praktika, 2014: 39–83. (in Russian)

14. Zagidullin N.Sh., Zagidullin Sh.Z. Possibilities of the design of biological pacemakers in patients with sinus node lesions (literature review with our own research). *Meditinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2008; 3 (1): 51–6. (in Russian)