ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2020, том 46, № 4, с. 44–51

УДК 612.83+612.13

МОДУЛЯЦИЯ КРОВОТОКА В КОЖЕ НОГ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА

© 2020 г. Г. И. Лобов[1, *], Ю. П. Герасименко[1], Т. Р. Мошонкина[1]

[1]*ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: LobovGI@infran.ru*

Поступила в редакцию 20.01.2020 г.
После доработки 05.02.2020 г.
Принята к публикации 20.03.2020 г.

У 12 здоровых волонтеров методом лазерной допплеровской флоуметрии зарегистрировали изменения кровоснабжения кожи передне-латеральной поверхности голени при чрескожной электростимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) подпороговыми биполярными стимулами частотой 30 Гц. Установлено, что ЧЭССМ в области позвонков T_7 и L_1 приводит к значительному увеличению кожного кровотока. При интенсивности стимулов 90% от двигательного порога прирост перфузии кожи при стимуляции в области L_1 составил около 74%, а при стимуляции в области T_7 – 38% по отношению к исходному уровню. Можно полагать, что вазодилатация и гиперемия кожи при ЧЭССМ обусловлены преимущественно за счет антидромной стимуляции сенсорных нервных волокон. Важным модулятором, способствующим вазодилатации при ЧЭССМ, является оксид азота (NO), выделяющийся из нервных окончаний и слоя эндотелиальных клеток. Ингибирование цистатионин-γ-лиазы достоверно снижает прирост кровотока в коже при ЧЭССМ. Таким образом, установлено, что в процесс вазодилатации в коже при ЧЭССМ наряду с NO вовлечен H_2S.

Ключевые слова: кожный кровоток, чрескожная электростимуляция спинного мозга, показатель микроциркуляции, оксид азота, сероводород.

DOI: 10.31857/S0131164620040086

Спинальный уровень регуляции сосудистого тонуса является критическим для регулирования метаболизма органов и тканей, для функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) в целом. В грудном и поясничном отделах спинного мозга расположены центры симпатической нервной системы, иннервирующие гладкомышечные клетки сосудов, а также модулирующие активность нейронов шейных узлов, влияющие на работу сердца. Травма спинного мозга у человека сопровождается выраженными множественными нарушениями функций ССС: гипотензией, гипотермией, дисрегуляцией коронарного кровотока, ортостатической гипотонией, нарушениями кровообращения в коже [1].

Экспериментальные исследования спинальных механизмов регуляции периферического кровообращения у человека, как правило, проводят исключительно в клинических условиях, с участием пациентов. До недавних пор такие исследования с участием здоровых людей были недоступны по этическим причинам. Разработка метода чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) человека [2] сняла это ограничение, так как важнейшим достоинством этого метода является абсолютная неинвазивность и, как следствие, отсутствие инфекционных и аппаратных осложнений [3]. Доказано, что ЧЭССМ избирательно воздействует на нейронные сети на разных уровнях спинного мозга [4].

Ранее мы исследовали механизмы регуляции периферического кровотока у человека, в которые вовлечены нейронные сети поясничного отдела спинного мозга. Для этого применяли ЧЭССМ на уровне позвонков T_{11}–T_{12} и L_1–L_2 и регистрировали кровоток в коже пальцев стопы и коже голени [5, 6]. Кожа как ткань для оценки эффектов ЧЭССМ на кровоток была выбрана не только из-за удобства исследования, но и потому, что в коже представлены все виды регуляции микроциркуляторного кровотока и достаточно хорошо изучены местные механизмы его модуляции [7]. В частности, было доказано, что в дилатации сосудов кожи при электростимуляции спинного мозга принимает участие оксид азота (NO) [6, 8]. Однако в настоящее время не решен вопрос с источником этого NO: пока нет убедительного ответа на вопрос – NO имеет нейрональное или эндотелиальное происхождение?

В последние годы показано, что помимо NO, важную роль в модуляции кровотока в коже иг-

рает сероводород (H_2S), являющийся сильным вазодилататором [9]. В стенке кожных сосудов найдены два фермента, продуцирующие H_2S – цистатионин-γ-лиаза и 3-меркаптопируватсульфуртрансфераза. Эти ферменты локализованы в цитозоле или в митохондриях клеток кровеносных сосудов [10]. Помимо этого, уровень H_2S в коже также может быть повышен неферментативно из различных форм хранения серы, таких как тиосульфат, тиоцистеин и сульфит [10]. К тому же, стало известно, что между этими двумя газотрансмиттерами (NO и H_2S) существуют сложные взаимоотношения, способные увеличивать или уменьшать вазодилатационный эффект [9].

Было показано, что электрическая стимуляция спинного мозга на поясничном уровне [11] и на грудном уровне [12] вызывает одинаковый сосудодвигательный эффект у пациентов с травмой спинного мозга – предотвращает ортостатическую гипотензию, нормализует кровообращение в магистральных сосудах головного мозга. Одной из наших задач было сравнить спинальные механизмы регуляции периферического кровообращения у человека, реализованные на поясничном и грудном уровне.

Исходя из описанного, в данном исследовании были поставлены следующие задачи: 1) изучить у здоровых добровольцев особенности реакций микроциркуляторного русла кожи голени при ЧЭССМ сегментов, расположенных на разных уровнях спинного мозга: в грудном отделе (уровень позвонков T_7–T_8) и в поясничном отделе (уровень позвонков L_1–L_2), 2) определить источник(и) NO в коже, способствующий вазодилатации и гиперемии при ЧЭССМ, и 3) изучить роль H_2S в ЧЭССМ-индуцируемой кожной гиперемии.

МЕТОДИКА

Исследование выполняли на 12 добровольцах в возрасте 24–45 лет (7 мужчин, 5 женщин). Все испытуемые были здоровыми, не имели сердечно-сосудистых или метаболических заболеваний, не принимали какие-либо лекарственные препараты и не курили в течение последних суток. В помещении, в котором проводили исследование, поддерживали температуру 22–23°C.

Стимулирующие электроды (катоды) располагали накожно, по средней линии позвоночника, на двух уровнях между остистыми отростками соседних позвонков T_7–T_8 (далее уровень T_7) и L_1–L_2 (далее уровень L_1), аноды помещали над гребнями подвздошных костей. Техника проведения ЧЭССМ и применяемое оборудование были подробно описаны ранее [6]. На первом этапе определяли минимальную интенсивность тока, вызывающего двигательные ответы в мышцах ног на одиночные монополярные импульсы длительностью 1 мс при стимуляции каждого из двух уровней спинного мозга – двигательный порог (ДП). У разных испытуемых ДП составлял от 45 до 110 мА. Для определения двигательного ответа использовали метод поверхностной электромиографии (ЭМГ). Регистрировали активность *m. biceps femoris*, *m. rectus femoris*, *m. gastrocnemius lateralis* и *m. tibialis anterior* на обеих ногах. Для регистрации ЭМГ-активности использованы электроды *H124SG* (*Covidien-ARBO-Kendall*, Германия), комплекс *A-M Systems* (*AM-Systems Inc.,* США) и программное обеспечение *Lab Chart* (*ADInstruments*, США).

После определения ДП с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК М (*LAZMA*, Россия) определяли показатель микроциркуляции (ПМ – поток крови (перфузия ткани кровью) в единицу времени в зондируемом объеме, измеряемый в перфузионных единицах, пф. ед.) – исходный уровень кровотока в коже передне-латеральной поверхности нижней трети голени. Лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ) имеет целый ряд преимуществ по сравнению с другими методами при оценке кровотока в коже: сигнал является непрерывным, имеет хорошую временну́ю разрешающую способность, область измерения очень маленькая (высокое пространственное разрешение), метод измеряет поток крови на небольшую глубину, т.е. только в коже, не затрагивая подкожные структуры с их специфическим кровоснабжением [7, 13]. После записи исходного кровотока регистрировали влияние на кровоток непрерывной ЧЭССМ на уровнях T_7 и L_1. Использовали биполярные импульсы частотой 30 Гц, заполненные частотой 5 кГц, длительность серии – 1 мин. Применяли интенсивность тока величиной 30, 60 и 90% от индивидуального ДП.

В заключительной части работы исследовали механизмы регуляции кровотока, активируемые при ЧЭССМ. Применяли следующие вещества: 7-*Nitroindazole* (7-NI) (*Sigma-Aldrich*, США), являющийся селективным ингибитором нейрональной синтазы NO, и DL-Propargylglycine (PAG) (*Sigma-Aldrich*, США), являющийся необратимым ингибитором фермента цистатионин-γ-лиазы. 7-NI и PAG растворяли в дистиллированной воде. Препараты вводили в кожу ионофоретически, применяли аппарат для электрофореза “Элфор-Проф” (“Невотон”, Россия). Сила тока при ионофорезе составляла 1 мА, длительность ионофореза – 2 мин. Предварительно оценивали эффект ионофореза 0.9% раствора NaCl с указанной силой тока на кровоток в коже. Ионофорез 0.9% раствора NaCl на протяжении 2–3 мин не вызывал значимых изменений параметров кожного кровотока. По завершении ионофореза 7-NI или PAG проводили непрерывную ЧЭССМ по прото-

Таблица 1. Показатель микроциркуляции (ПМ) в коже голени при непрерывной ЧЭССМ на уровне T_7 и L_1

Интенсивность ЧЭССМ	ПМ в покое, пф. ед.	ПМ, T_7, пф. ед.	ПМ, L_1, пф. ед.
30% ДП	7.24 ± 0.37	8.02 ± 0.51	8.95 ± 0.43*
60% ДП	7.24 ± 0.37	8.77 ± 0.54*	10.19 ± 0.53#
90% ДП	7.24 ± 0.37	9.97 ± 0.54#	12.63 ± 0.62#

Примечание: кровоток в коже представлен в перфузионных единицах (пф. ед.); различия значимы: * – $p < 0.05$ по отношению к уровню перфузии в покое, # – $p < 0.01$ по отношению к уровню перфузии в покое.

колу, использованному на втором этапе исследования. ЛДФ-грамму (запись кровотока в коже, осуществленная методом ЛДФ) регистрировали на протяжении 2 мин до ионофореза и на протяжении 1 мин после ионофореза 7-NI или PAG.

Для математической обработки ЛДФ-грамм применяли прилагаемое к комплексу ЛАКК-М стандартное программное обеспечение (версия 3.0.2.376). Для анализа амплитудно-частотных характеристик использовали вейвлет-преобразование, которое осуществлялось программой, поставляемой производителем в комплекте с прибором. Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм позволяет оценить амплитуду колебаний кровотока в разных частотных диапазонах и рассчитать величины нейрогенного, миогенного или эндотелизависимого компонентов в общем тонусе исследуемых кровеносных сосудов кожи [13]. Статистическую обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц "*Microsoft Excel*" и пакета прикладных программ "*Statistica for Windows*", *v*.10. Результаты анализа представлены средними значениями данных (*M*) и величинами стандартной ошибки. Нормальность распределения полученных данных определяли по *W*-критерию Шапиро—Уилка. Оценку статистической значимости различий средних осуществляли на основе *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Непрерывная ЧЭССМ с амплитудой тока 30% от ДП сопровождалась относительно медленным и низкоамплитудным повышением ПМ в коже голени. При этой величине тока скорость повышения ПМ и его амплитуда при непрерывной ЧЭССМ на уровнях T_7 и L_1 отличались незначительно. Увеличение стимулирующего тока до 60% от ДП приводило к возрастанию амплитуды увеличения ПМ кожи голени (табл. 1). При этом скорость повышения ПМ и его амплитуда при ЧЭССМ на уровне L_1 были достоверно выше по сравнению с ЧЭССМ на уровне T_7. Максимальные изменения величины кровотока в коже голени были зарегистрированы при ЧЭССМ, составляющей 90% от ДП. Важно отметить, что при стимуляции на уровне L_1 скорость прироста ПМ и его амплитуда были существенно выше по сравнению со скоростью, полученной при стимуляции СМ на уровне T_7. В то же время следует подчеркнуть, что у всех испытуемых при ЧЭССМ на уровне L_1, несмотря на высокую скорость прироста ПМ, кровоток начинал снижаться сразу же после прекращения ЧЭССМ, а при ЧЭССМ на уровне T_7 увеличение кровотока в коже продолжалось еще 15–20 с после прекращения ЧЭССМ (рис. 1).

Обработка данных ЛДФ-грамм, записанных во время ЧЭССМ, посредством вейвлет-анализа показала выраженное увеличение амплитуды колебаний кровотока на частотах ~0.01 и ~0.06 Гц (рис. 2). Первая высокоамплитудная волна имеет эндотелиальное происхождение, а вторая вызвана активацией сенсорных нервных волокон [13]. При этом наиболее выраженные увеличение амплитуды колебаний в нейрогенном диапазоне были зарегистрированы при ЧЭССМ с амплитудой 90% ДП как при стимуляции в области L_1, так и при стимуляции в области T_7.

Вопрос о местных механизмах, способствующих вазодилатации при ЭССМ, как уже указывалось во введении, является сложным и недостаточно изученным. Что касается механизмов, активируемых в коже при ЧЭССМ, то такие сведения практически отсутствуют. С целью идентификации источника NO, выделяющегося в стенке кровеносных сосудов кожи при ЧЭССМ, применили селективный ингибитор нейрональной синтазы NO – 7NI. Результаты электростимуляции после ионофореза 7NI представлены на рис. 3. На этом же рисунке представлены данные о кровотоке при ЧЭССМ после ионофореза PAG. В обоих вариантах после применения ингибиторов прирост кровотока при ЧЭССМ достоверно снижался.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как и в нашей предыдущей работе по изучению изменений кровотока в коже голени при ЧЭССМ поясничного отдела [6], в данном исследовании непрерывная ЧЭССМ подпороговыми стимулами сопровождалась возрастанием кровотока в коже голени, при этом степень прироста ПМ коррелировала с амплитудой применяемого

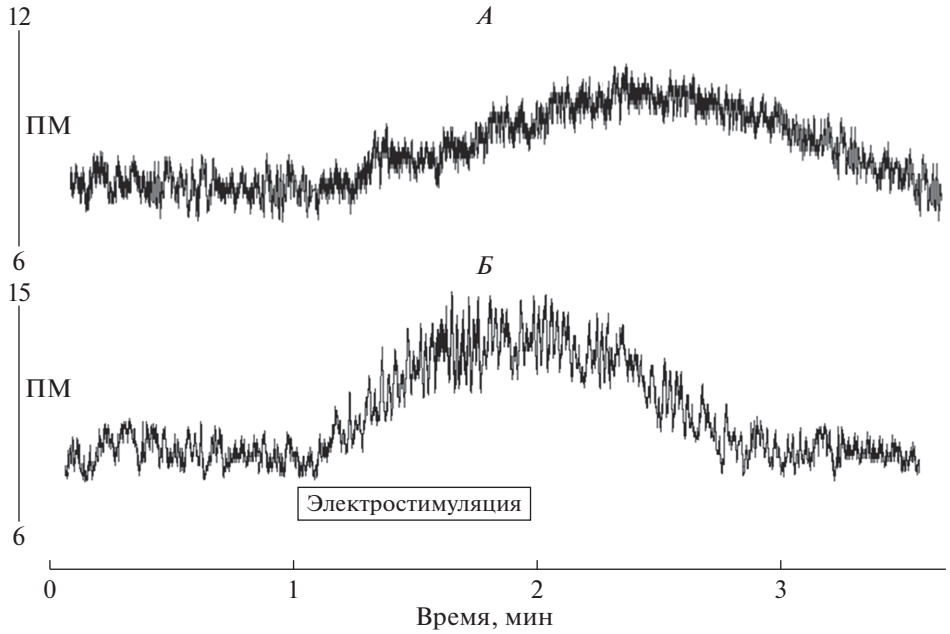

Рис. 1. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) в коже передне-латеральной части голени во время ЧЭССМ током интенсивностью 90% от ДП на протяжении 1 мин.
А – стимуляция на уровне T_7, *Б* – стимуляция на уровне L_1. ПМ представлен в перфузионных единицах (пф. ед.).

тока. Поскольку в работе [6] стимулирующие электроды располагались на небольшом расстоянии относительно друг друга (T_{11} и L_1), то и результаты ЧЭССМ при стимуляции соседних участков спинного мозга отличались незначительно. В настоящем исследовании стимулирующие электроды были расположены достаточно далеко один от другого (T_7 и L_1), поэтому при ЧЭССМ прирост кровотока в первой или второй области сильно отличались (табл. 1). При ЧЭССМ в области L_1 током в 90% от ДП прирост кровотока составил 74% по отношению к исходному, в то время как при ЧЭССМ в области T_7 током такой же величины – только 38%. Можно полагать, что разница в реакциях системы кровоснабжения кожи объясняется тем, что стимулируя разные сегменты спинного мозга, мы влияли на разные отделы регуляции сосудистого кровотока. Симпатические нейроны, расположенные в ганглиях в области T_7 иннервируют преимущественно органы брюшной полости (нижней ее части) и малого таза и дают относительно небольшое количество нервных волокон, идущих к сосудам нижних конечностей. А симпатические нервные волокна (в т.ч. и холинергические) нижерасположенных ганглиев “соединяются с пояснично-крестцовым сплетением и распределяются по нижней конечности вдоль главных нервов, седалищного и бедренного, и от этого иннервация распространяется на сосуды бедра и голени” [14]. Аналогичное распределение наблюдается и в отношении сенсорных нервных волокон. Вследствие особенностей иннервации сосудов нижних конечностей эффект стимуляции нижерасположенных сегментов спинного мозга является более выраженным.

Вторая особенность, выявленная в процессе исследования – различия в скорости прироста ПМ при ЧЭССМ в области T_7 и L_1. Однако ответить на вопрос: в чем причина различий в скорости нарастания ПМ и длительности увеличения кровотока при ЧЭССМ на уровне T_7 и L_1 в настоящее время не представляется возможным. Необходима дополнительная специальная серия исследований.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что местные механизмы, приводящие к возрастанию кровотока в коже при ЭССМ и тепловом воздействии, изучены недостаточно [15, 16]. В нескольких исследованиях установлено, что часть рефлекторной вазодилатации в коже людей обусловлена выделением в окончаниях сенсорных нервов NO [17]. В то же время другие авторы в механизмах кожной рефлекторной вазодилатации отдают предпочтение роли эндотелиальной синтазы NO [18]. Ранее нами также была показана важная роль NO в увеличении кровотока в коже при ЧЭССМ. В предыдущей работе мы применяли L-NAME, являющейся неспецифическим ингибитором всех синтаз NO, что создавало определенные сложности в идентификации источника NO, образующегося при ЧЭССМ [6]. В данной работе, с целью определения роли нервов в образовании и выделении NO при ЧЭССМ,

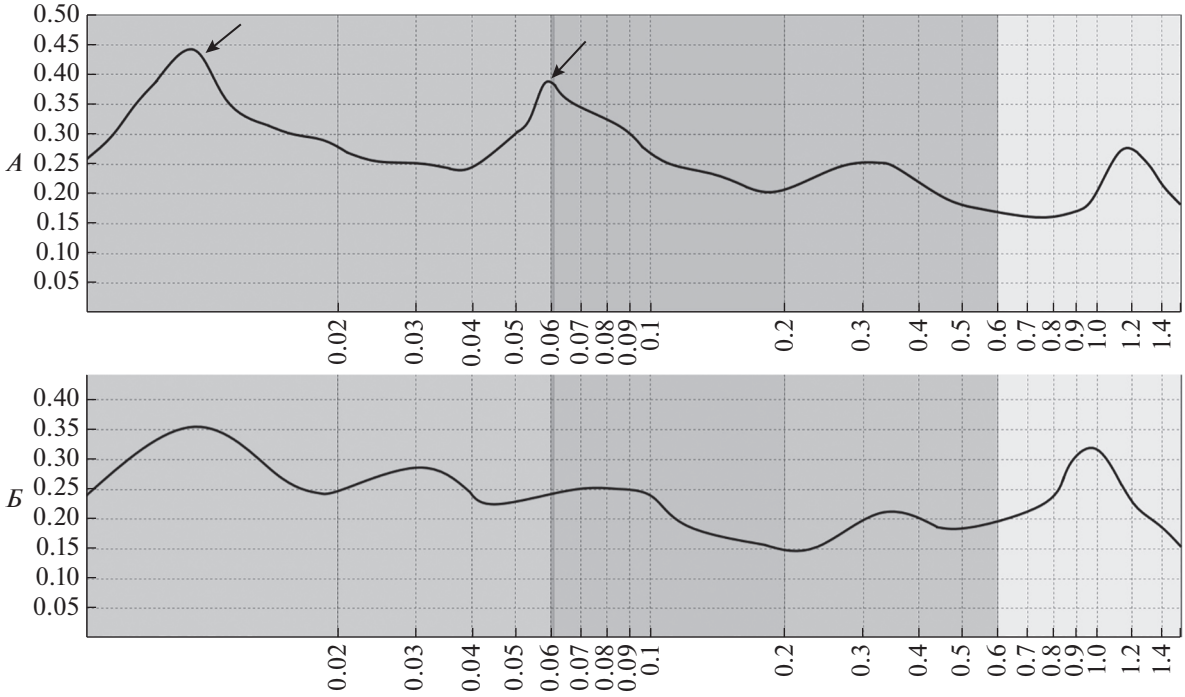

Рис. 2. Амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в коже голени пациента В. в покое (*А*) и при ЧЭССМ на уровне L_1 (*Б*) с интенсивностью тока 90% от ДП.
Стрелками указаны пики осцилляций с частотой ~0.01 Гц (эндотелиального генеза) и ~0.06 Гц (вызываемые при активации сенсорных нервов). По оси абсцисс – частота колебаний кровотока (Гц), по оси ординат – амплитуда колебаний (усл. ед.).

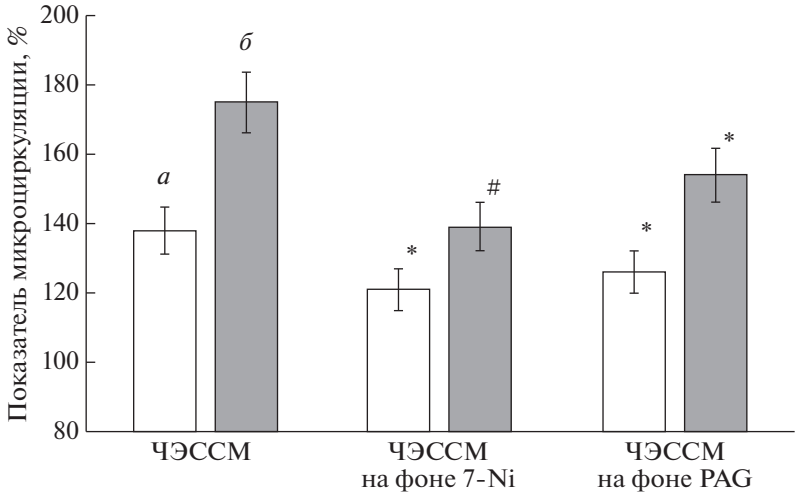

Рис. 3. Изменения показателя микроциркуляции в коже передне-латеральной части голени во время ЧЭССМ током интенсивностью 90% от ДП после ионофореза ингибиторов.
а – при стимуляции в области T_7, *б* – при стимуляции в области L_1. ПМ представлен в % от исходного уровня в интактной коже. Различия достоверны: * – $p < 0.05$; # – $p < 0.01$.

мы применяли 7-Nitroindazole, являющийся селективным ингибитором нейрональной синтазы NO. 7-NI вводили в кожу посредством электрофореза непосредственно перед ЧЭССМ и измерением кровотока. В коже, обработанной 7-NI, ЧЭССМ приводила к уменьшению скорости развития гиперемии, по сравнению с интактной кожей, амплитуда повышения ПМ также была ниже (рис. 2). Однако, если сравнивать уменьшение прироста ПМ при ЧЭССМ интенсивностью в

90% от ДП на фоне L-NAME [6] и на фоне 7-NI в одинаковых экспериментальных условиях, то хорошо видно, что L-NAME оказывал больший ингибирующий эффект на прирост ПМ при ЧЭССМ в области L_1. L-NAME ингибирует оба вида синтаз NO и это приводит к уменьшению кровотока на ~40% относительно прироста при стимуляции 90% от ДП [6]. 7-NI, который селективно ингибирует только нейрональную синтазу, вызывает уменьшение кровотока на ~20% относительно прироста при 90% от ДП (рис. 2). Таким образом, можно заключить, что при ЧЭССМ NO, образующийся в стенке кровеносных сосудов, имеет как нейрогенное, так и эндотелиальное происхождение. Как известно, активация сенсорных нервов стимулирует выделение в нервных окончаниях нейронального NO и кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP) [19], а последний может активировать эндотелиальную синтазу NO, как это было установлено в культуре некоторых тканей [20] и непосредственно в стенке микрососудов [21]. Возможно и прямое взаимодействие нейрональной и эндотелиальной синтаз NO, как это было показано в миокарде [22]. Блокада синтеза NO в наших экспериментах, как с помощью L-NAME, так и с 7-NI, лишь уменьшала величину ЧЭССМ-индуцированной вазодилатации в коже голени, но не отменяла ее, что подразумевает активацию при ЧЭССМ и других сигнальных путей, приводящих к релаксации гладкомышечных клеток сосудов кожи, вазодилатации и гиперемии.

В заключительной серии экспериментов мы протестировали гипотезу о том, что в реализации вазодилатационного эффекта ЧЭССМ может принимать участие H_2S. Как уже говорилось ранее, H_2S обнаружен во многих тканях и признан одним из газотрансмиттеров [23]. H_2S имеет довольно низкий барьер для межклеточного транспорта и может хорошо выполнять функцию паракринной сигнальной молекулы. В последнее десятилетие было показано, что H_2S оказывает множество физиологических эффектов на стенку сосуда. H_2S вырабатывается сосудистыми клетками и обладает антиоксидантными, антиапоптотическими, противовоспалительными и вазоактивными свойствами [24].

Основным механизмом, посредством которого H_2S влияет на активность сигнальных белков, является персульфидирование реакционно-способных остатков цистеина на белках-мишенях с образованием персульфидной группы (-SSH) [23]. В зависимости от природы целевого белка, влияние H_2S может занять от нескольких секунд до нескольких дней. Например, персульфидирование АТФ-чувствительных K-каналов приводит к гиперполяризации и расслаблению клеток гладких мышц, что происходит в течение нескольких секунд. Признано, что основное действие H_2S в сосудистой сети является сосудорасширяющим, хотя в ряде случаев был выявлен вазоконстрикторный эффект [25].

В нашем исследовании мы проводили ЧЭССМ после ионофореза в кожу голени DL-Propargylglycine, являющегося необратимым ингибитором цистатионин-γ-лиазы – основного фермента, продуцирующего H_2S в сосудистой стенке. После ионофореза PAG амплитуда прироста ПМ была достоверно меньшей по сравнению с интактной кожей (рис. 3). Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о вовлечении H_2S в процесс вазодилатации при ЧЭССМ, однако объяснить активацию цистатионин-γ-лиазы при ЧЭССМ довольно сложно. В этом отношении чрезвычайно интересной является работа [23], в которой было показано, что доноры NO приводят к увеличению расслабления гладкой мускулатуры, вызванному H_2S. Можно рассмотреть следующую гипотетическую схему, объясняющую участие H_2S в ЧЭССМ-вызванной вазодилатации сосудов кожи голени: ЧЭССМ посредством атидромной активации окончаний сенсорных нервов приводит к выделению нейронального NO (доказано [19]), который, действуя на цистатионин-γ-лиазу, приводит к ее активации. Дополнительно стимулировать цистатионин-γ-лиазу может также NO, продуцируемый эндотелием (рассмотрено выше). Активация цистатионин-γ-лиазы приводит к образованию H_2S, который оказывает дополнительный вазодилатационный эффект, используя другие сигнальный пути, отличные от сигнальных путей, активируемых NO [26, 27].

ВЫВОДЫ

1. ЧЭССМ на уровне позвонков T_7–T_8, так же, как и при стимуляции на уровне позвонков L_1–L_2, непрерывными электрическими импульсами с частотой 30 Гц и интенсивностью 30–90% от двигательного порога, приводит к возрастанию перфузии кожи голени.

2. Величина и скорость изменения кровотока при стимуляции в области L_1–L_2, достоверно отличаются от таковой при стимуляции в области T_7–T_8, что демонстрирует возможность использования ЧЭССМ для адресного воздействия на разные отделы регуляции кровотока.

3. Доказано, что увеличение микрокровотока в коже голени при ЧЭССМ вызвано преимущественно антидромной активацией сенсорных нервных волокон, выделяющих в своих окончаниях NO.

4. Установлено, что наряду с нейрональным NO, вазодилатационный эффект в коже голени при ЧЭССМ модулируется эндотелиальным NO.

5. Впервые показано, что в процесс вазодилатации в коже при ЧЭССМ вовлечен H_2S, продуцируемый цистатионин-γ-лиазой.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” (тема 63.4, (0113-2019-0006)), гранта РФФИ № 16-29-08277 и программой фундаментальных исследований Президиума РАН № 1.42.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Garstang S.V., Miller-Smith S.A.* Autonomic nervous system dysfunction after spinal cord injury // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2007. V. 18. № 2. P. 275.
2. *Harkema S., Gerasimenko Y., Hodes J. et al.* Effect of epidural stimulation of thelumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted step-ping after motor complete paraplegia: a case study // Lancet. 2011. V. 377. № 9781. P. 1938.
3. *Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Moshonkina T. et al.* Transcutaneous electrical spinal cord stimulation in humans // Ann. Phys. Rehabil. Med. 2015. V. 58. № 4. P. 225.
4. *Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puhov A. et al.* Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans // J. Neurophysiol. 2014. V. 113. № 3. P. 834.
5. *Лобов Г.И., Щербакова Н.А., Городничев Р.М. и др.* Эффект чрескожной электростимуляции спинного мозга на кровоток в коже нижних конечностей // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 5. С. 36. *Lobov G.I., Shcherbakova N.A., Gorodnichev R.M. et al.* Effect of transcutaneous electrical spinal cord stimulation on the blood flow in the skin of lower limbs // Human Physiology. 2017. V. 43. № 5. P. 518.
6. *Лобов Г.И., Герасименко Ю.П., Мошонкина Т.Р.* Механизмы вазодилатации в коже при чрескожной электростимуляции спинного мозга на уровне поясничного утолщения // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 4. С. 53. *Lobov G.I., Gerasimenko Yu.P., Moshonkina T.R.* Mechanisms of Vasodilation in Skin during Lumbar Transcutaneous Spinal Cord Stimulation // Human Physiology. 2019. V. 45. № 4. P. 389.
7. *Johnson J.M., Minson C.T., Kellogg D.L., Jr.* Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation // Compr. Physiol. 2014. V. 4. № 1. P. 33.
8. *Ozüm Ü., Akyol M., Balaban H. et al.* Effect of cervical spinal cord electrical stimulation on nitric oxide levels in brain and dermal tissues: an evaluation using by real-time nitric oxide measurement // Acta Neurochir. (Wien). 2012. V. 154. № 9. P. 1641.
9. *Branco L.G., Soriano R.N., Steiner A.A.* Gaseous mediators in temperature regulation // Compr. Physiol. 2014. V. 4. № 4. P. 1301
10. *Streeter E., Hart J., Badoer E.* An investigation of the mechanisms of hydrogen sulfide-induced vasorelaxation in rat middle cerebral arteries // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2012. V. 385. № 10. P. 991.
11. *Aslan S.C., Legg Ditterline B.E., Park M.C. et al.* Epidural spinal cord stimulation of lumbosacral networks modulates arterial blood pressure in individuals with spinal cord injury-induced cardiovascular deficits // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 565.
12. *Phillips A.A., Squair J.W., Sayenko D.G. et al.* An autonomic neuroprosthesis: noninvasive electrical spinal cord stimulation restores autonomic cardiovascular function in individuals with spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2018. V. 35. № 3. P. 446.
13. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем (Руководство для врачей). М.: Либроком, 2013. 496 с.
14. *Dellon A.L., Höke A., Williams E.H. et al.* The sympathetic innervation of the human foot // Plast. Reconstr. Surg. 2012. V. 129. № 4. P. 905.
15. *Van Duijnhoven N.T., Janssen T.W., Green D.J. et al.* Effect of functional electrostimulation on impaired skin vasodilator responses to local heating in spinal cord injury // J. Appl. Physiol. (1985). 2009. V. 106. № 4. P. 1065.
16. *Smith C.J., Craighead D.H., Alexander L.M.* Effects of vehicle microdialysis solutions on cutaneous vascular responses to local heating // J. Appl. Physiol. (1985). 2017. V. 123. № 6. P. 1461
17. *Wong B.J.* Sensory nerves and nitric oxide contribute to reflex cutaneous vasodilation in humans // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2013. V. 304. № 8. P. R651.
18. *Bruning R.S., Santhanam L., Stanhewicz A.E. et al.* Endothelial nitric oxide synthase mediates cutaneous vasodilation during local heating and is attenuated in middle-aged human skin // J. Appl. Physiol. (1985). 2012. V. 112. № 12. P. 2019.
19. *Croom J.E., Foreman R.D., Chandler M.J., Barron K.W.* Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP // Am. J. Physiol. 1997. V. 272. № 2. Pt. 2. H950.
20. *Yan L., Yinghui T., Bo Y. et al.* Effect of calcitonin gene-related peptide on nitric oxide production in osteo-

blasts: an experimental study // Cell Biol. Int. 2011. V. 35. № 8. P. 757.

21. *Wu M., Komori N., Qin C. et al.* Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilation // Brain Res. 2007. V. 1156. P. 80.
22. *Idigo W.O., Reilly S., Zhang M.H. et al.* Regulation of endothelial nitric-oxide synthase (NOS) S-glutathionylation by neuronal NOS: evidence of a functional interaction between myocardial constitutive NOS isoforms // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. № 52. P. 43665.
23. *Hosoki R., Matsuki N., Kimura H.* The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. V. 237. № 3. P. 527.
24. *Bełtowski J.* Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine. An update // Pharmacol. Rep. 2015. V. 67. № 3. P. 647.
25. *Kimura H.* The physiological role of hydrogen sulfide and beyond // Nitric Oxide. 2014. V. 41. P. 4.
26. *Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R.* The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener // EMBO J. 2001. V. 20. № 21. P. 6008.
27. *Li L., Rose P., Moore P.K.* Hydrogen sulfide and cell signaling // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2011. V. 51. P. 169.

Modulation of Blood Flow in the Skin of Human Legs During Percutaneous Electrical Stimulation of the Spinal Cord

G. I. Lobov[a, *], Yu. P. Gerasimenko[a], T. R. Moshonkina[a]

[a] *Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

**E-mail: LobovGI@infran.ru*

Changes in blood supply to the skin of the anterior-lateral surface of the shin in 12 healthy subjects using laser Doppler flowmetry during transcutaneous electrical spinal cord stimulation (TSCS) by subthreshold bipolar pulses with a frequency of 30 Hz were detected. It has been established that TSCS at T_7 and L_1 vertebrae leads to a significant increase in cutaneous blood flow. With a stimulus intensity of 90% of the motor threshold, the increase in skin perfusion during stimulation at L_1 was about 74%, and during stimulation at T_7 it was 38% relative to baseline. We suggest that vasodilation and hyperemia of the skin during TSCS is realized mainly due to the antidromic stimulation of sensory nerve fibers. An important modulator that promotes vasodilation in TSCS is nitric oxide (NO), which is released from the nerve endings and the layer of endothelial cells. Inhibition of cystathionine-γ-lyase significantly reduces the increase in blood flow in the skin with TSCS. Thus, it was concluded that NO as well as H_2S is also involved in the vasodilation in the skin during TSCS.

Keywords: cutaneous blood flow, transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord, microcirculation index, nitric oxide, hydrogen sulfide.