



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29>
УДК 616.12-008.3-02:616.839]-053.2

Вклад вегетативной нервной системы в формирование нарушений ритма сердца в детском возрасте (обзор литературы)

И.В. Плотникова, С.А. Афанасьев, Ю.Е. Перевозникова, Л.И. Свинцова,
Т.Ю. Реброва, О.Ю. Джаффарова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем как во взрослой, так и в детской кардиологии. Один из важных моментов исследований в области аритмологии – это изучение механизмов формирования НРС. Механизмы, запускающие формирование аритмий у детей, имеют свою особенность, они связаны с возрастными аспектами формирования как сердечно-сосудистой системы, так и систем, ответственных за ее регуляцию, в первую очередь вегетативной нервной системы (ВНС). В статье представлены современные литературные данные о вкладе ВНС в формирование аритмий и информативности ее маркеров в зависимости от возраста.

Ключевые слова:	вегетативная нервная система, нарушения ритма сердца, маркеры, дети.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Плотникова И.В., Афанасьев С.А., Перевозникова Ю.Е., Свинцова Л.И., Реброва Т.Ю., Джаффарова О.Ю. Вклад вегетативной нервной системы в формирование нарушений ритма сердца в детском возрасте (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):23–29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29 .

The effect of the autonomic nervous system on the formation of cardiac arrhythmias in childhood (review)

Irina V. Plotnikova, Sergey A. Afanasyev, Yulyana E. Perevoznikova,
Liliya I. Svintsova, Tatyana Yu. Rebrova, Olga Yu. Dzhaiffarova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Heart rhythm disorders (HRDs) are one of the most complex and urgent problems in both adult and pediatric cardiology. One of the important points of research in the field of arrhythmology is the study of the mechanisms of HRD formation. The mechanisms that trigger arrhythmias in children have their own peculiarity associated with the age-related aspects of the formation of both the cardiovascular system and the systems responsible for its regulation, primarily the autonomic nervous system (ANS). The article presents current literature data on the contribution of the ANS to the formation of arrhythmias and the information content of its markers depending on age.

Keywords:	autonomic nervous system, heart rhythm disorders, markers, children.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study did not have financial support.
For citation:	Plotnikova I.V., Afanasyev S.A., Perevoznikova Y.E., Svintsova L.I., Rebrova T.Yu., Dzhaifarov O.Yu. The effect of the autonomic nervous system on the formation of cardiac arrhythmias in childhood (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):23–29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29 .

Введение

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем как во взрослой, так и в детской кардиологии. В настоящее время в детской популяции наряду с врожденными пороками сердца нарушения ритма и проводимости вышли на одно из первых мест в структуре сердечно-сосудистой патологии. В Российской Федерации, по данным скрининговых исследований, НРС регистрируются в 18–20% случаев среди детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) и представляют собой обширную группу нозологий с различными механизмами возникновения и топикой поражения [1].

Один из важных моментов исследований в области аритмологии – это изучение механизмов формирования НРС. Известно, что развитие и прогрессирование аритмий обусловлено наличием аритмогенного субстрата и/или дополнительными триггерными механизмами, которые имеют место как у взрослых, так и у детей [2–4]. Следует отметить, что механизмы, запускающие формирование НРС у детей, имеют свою особенность, они связаны с возрастными аспектами формирования как ССС, так и систем, ответственных за ее регуляцию, в первую очередь вегетативной нервной системы (ВНС) [5]. По данным литературы, ВНС играет значительную роль в патогенезе большинства заболеваний ССС, в том числе и НРС [6, 7]. В терапии аритмий должны учитываться механизмы возникновения аритмогенного субстрата. В отличие от взрослого пациента непрерывное развитие детского организма, вероятно, является одним из важных в определении эффективности лечения аритмий в детском возрасте. Косвенным подтверждением этого служит тот факт, что в настоящее время для детей, особенно детей раннего возраста, нет устоявшихся предикторов эффективности выбранного лечебного подхода (медикаментозный или инвазивный), в частности, критериев оценки риска рецидивирования аритмий после первоначально успешной радиочастотной абляции аритмий (РЧА) [8].

Цель настоящего обзора: представить современные данные о вкладе ВНС в формирование аритмий и информативности ее маркеров в зависимости от возраста.

Вегетативная нервная система

В организме млекопитающих и человека все произвольные физиологические функции контролируются ВНС. В сердце ВНС участвует в регуляции всех его ключевых функций: хронотропной, дромотропной, инотропной и батмотропной [6]. В структуре ВНС выделяют симпатический, парасимпатический и метасимпатический отделы [9].

Симпатический отдел отвечает за состояние повышенной активности и внимания: реакция «бей или беги». Физиологические эквиваленты такого типа реакций – повышение артериального давления (АД), частоты

сердечных сокращений (ЧСС) и, напротив, замедление перистальтики кишечника. На метаболическом уровне симпатический отдел контролирует активацию гликогенолиза. Преобладающая активность симпатического отдела ВНС характерна для стрессовых ситуаций, однако и в состоянии покоя он сохраняет базовый уровень активности [10]. Парасимпатический отдел ВНС, напротив, отвечает за перестраивание организма в режим «отдыха», активное переваривание пищи, восстановление сил и т. д. [11]. При активации этого отдела отмечается снижение АД и ЧСС и, напротив, усиление перистальтики кишечника.

Симпатический и парасимпатический отделы ВНС состоят из двух видов клеток: преганглионарных (центральный отдел), находятся в центральной нервной системе (ЦНС), соединяются с другими клетками в ганглиях, находящихся за пределами ЦНС и постганглионарные (периферический отдел), содержат эфферентные волокна, идущие от ганглиев эффекторных органов [11].

Метасимпатический (энтеральный) отдел ВНС не имеет центральных ядер, полностью расположен в структуре внутренних органов, является посредником между симпатической и парасимпатической нервными системами и тканью органа. Данный отдел ВНС имеет все компоненты рефлекторной дуги и формирует автономную нервную систему внутренних органов, благодаря которой они могут функционировать без участия ЦНС [10, 12, 13].

Вегетативная регуляция сердца представлена как симпатической, так и парасимпатической составляющей [14–17].

Внутренняя сердечная ВНС представляет собой сеть аксонов и ганглиозных сплетений на поверхности предсердий и желудочков в пределах эпикардальных жировых отложений, которая содержит большое количество симпатических и парасимпатических нейронов, обеспечивающих взаимодействие с внешней сердечной ВНС [13].

В тканях внутренних органов симпатический и парасимпатический отделы ВНС формируют разветвленные нейронные сети. Нейроны симпатического отдела в качестве медиатора используют норадреналин и адреналин. Напротив, в парасимпатическом отделе в качестве медиатора используется только ацетилхолин. Медиаторы ВНС воздействуют на α - и β -адренорецепторы [6, 18, 19].

Адренорецепторы относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком, передача сигналов которых играет решающую роль в регуляции функций и процессов ССС. Среди α -адренорецепторов (α -АР) известно два типа: периферические – α_1 -АР и центральные – α_2 -АР. Адреналин и норадреналин имеют относительно одинаковое сродство к обоим типам α -адренорецепторов, однако опосредуют очень разные клеточные реакции [20].

В настоящее время уверенно выделяют три подтипа β -адренорецепторов (β -АР) – это β 1-АР, β 2-АР, β 3-АР, вопрос о существовании β 4-АР пока остается спорным. Эти подтипы имеют разное сродство для разных медиаторов, что обеспечивает вариабельную активацию каждого подтипа [21]. В здоровом сердце человека соотношение β 1-АР к β 2-АР определяется как 4 : 1 с минимальной экспрессией β 3-АР [19].

Особенности функционирования вегетативной нервной системы в детском возрасте

В процессе онтогенеза ВНС претерпевает значительные изменения. Первые годы жизни ребенка характеризуются неустойчивостью показателей вегетативных функций: повышенной возбудимостью, непостоянством вегетативных реакций, легкой генерализацией возбуждения. Регуляцию функций внутренних органов у детей с момента рождения осуществляет в основном симпатический отдел ВНС. Участие парасимпатического отдела в регуляции органов ССС начинает проявляться только с трехмесячного возраста. К трем годам жизни у детей могут появляться дыхательные аритмии, что связывают с усиливающимся влиянием блуждающего нерва [22]. Тем не менее до 7 лет у детей сохраняется преобладающее влияние симпатического отдела ВНС. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследований L.M. Harteveld и соавт., которые показали, что в онтогенезе процесс формирования парасимпатической и симпатической регуляции имеет различные траектории и направленности [5]. Так, активность симпатической составляющей ВНС постепенно снижается от младенчества к подростковому возрасту.

Напротив, активность парасимпатической составляющей уже в первые месяцы после рождения начинает возрастать, и к периоду среднего школьного возраста ее активность выходит на плато. В дальнейшем к концу подросткового возраста происходит некоторое снижение активности парасимпатической составляющей ВНС. Авторы отмечают, что траектории изменения активности симпатической и парасимпатической составляющей ВНС имеют гендерное различие. Пик активности парасимпатического отдела ВНС у девочек достигается раньше (11–12 лет), чем у мальчиков, что авторы объясняют более ранним половым созреванием женского пола, обусловленным различием в гормональных изменениях и их последующих биологических эффектах.

В возрастном диапазоне с 11 до 15 лет у мальчиков по сравнению с девочками была выявлена более высокая симпатическая активность [5]. Российские исследователи по данным кардиоинтервалографии показали, что гендерные различия в активности отделов ВНС сохраняются до 17-летнего возраста. Авторы продемонстрировали, что у мальчиков-подростков 15–17 лет симпатикотония встречалась значительно чаще, чем у девочек этого же возраста. Авторы считают, что мальчики 15–17 лет более эмоционально и продолжительно переживают смену социальных обстоятельств на этом этапе взросления, приближение проблем трудоустройства, перспективы службы в армии, что оказывает значимое влияние на активность функционирования ВНС [23].

Известно, что созревание центральных структур ВНС может влиять на формирование и течение заболеваний у детей в зависимости от возраста [24]. Исследований, направленных на изучение ранних маркеров вегетативного

дисбаланса, в педиатрии недостаточно, и эти исследования продолжают оставаться актуальными.

Маркеры вегетативной нервной системы

Понятие биомаркера было предложено в 2001 г. Национальным институтом здоровья США. Биомаркеры определяют как количественно и объективно измеряемый индикатор состояния биологического или патогенного процесса и их изменений в ответ на оказываемое воздействие [25]. Информативность биомаркера определяется патофизиологической взаимосвязью между ним и соответствующей конечной клинической точкой [26]. Состояние ВНС коррелирует с факторами сердечно-сосудистого риска, и, следовательно, контроль за ее параметрами можно использовать для оценки изменений в ССС, в том числе в ответ на проводимые лечебные воздействия [27, 28].

В настоящее время используют прямые и косвенные методы оценки активности ВНС. Прямые методы исследования обладают высокой чувствительностью и специфичностью. К прямым методам относят количественное определение самих медиаторов и гормонов ВНС, их предшественников и метаболитов. К косвенным методам оценки активности ВНС относят исследование активности ферментов синтеза и дезактивации медиаторов и гормонов, показатели АД и ЧСС, изменения электрокардиографии, реакция зрачков на свет и т. д. [26, 29]. Прямые методы довольно трудоемкие и дорогие в исполнении, в связи с чем отдельного внимания заслуживают косвенные методы оценки.

Достаточно хорошо разработана оценка состояния вегетативной системы по анализу вариабельности сердечного ритма (ВСР). Показано, что оценка спектральной мощности в низкочастотном диапазоне (Low Frequency) отражает состояние симпатической активности, а высокочастотный диапазон (High Frequency) состояние парасимпатической активности. Данные показатели могут использоваться при оценке степени активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС и эффективности проводимого лечения при НРС [28]. Оценка этих показателей при аритмиях может помочь объяснить, почему некоторым пациентам не помогает кардиоверсия или абляция [30]. E. Azak и I.I. Cetin исследовали ВСР у 175 детей с желудочковой и у 160 – с суправентрикулярной экстрасистолией, выявили повышенный симпатический тонус и значительно сниженный тонус блуждающего нерва в группе обследованных пациентов. На основании полученных результатов эти авторы делают заключение, что ВСР можно использовать в качестве неинвазивного метода наблюдения за детьми с экстрасистолиями [31].

Большинство наблюдательных исследований было сосредоточено на изучении ВСР у постинфарктных пациентов или у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (CH) [32].

На сегодняшний день маркеры активности ВНС не используются рутинно в клинической практике детского кардиолога; очень мало сравнительных данных относительно прогностической ценности того или иного показателя. Нет указаний относительно того, какой тест или комбинация вегетативных маркеров наиболее подходит для прогнозирования аритмических событий. Отсутствуют маркеры, которые могли бы помочь прогнозировать эффективность РЧА или антиаритмической терапии у детей с НРС [33].

тативной активности для профилактики и лечения этих аритмий не только у взрослых, но и у детей. Это было достигнуто либо нейронной аблацией, либо стимуляцией. Нейронная аблация как метод лечения аритмий хорошо зарекомендовала себя при таком заболевании, как синдром удлиненного интервала QT [51–54].

Важным звеном патогенеза аритмий у детей является нарушение нейровегетативной регуляции ритма с изменением взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов ВНС, вследствие чего возникают электрическая нестабильность миокарда и проводящей системы сердца, а также снижение функциональных резервов адаптации симпатоадреналового звена регуляции сердечного ритма [6, 55]. Следует отметить, что в детском возрасте нозологические формы аритмий разнообразны. Особенности активности ВНС при формировании ряда НРС у взрослых, которые представлены выше, были обнаружены и в детском организме [56]. Тем не менее, хотелось бы сделать акцент на некоторых особенностях вегетативной дисфункции среди детей и подростков с аритмиями. По данным литературы, на фоне вегетативного дисбаланса с преобладанием парасимпатического тонуса у детей могут формироваться дисфункции синусового узла и атриовентрикулярного соединения, которые в детском возрасте являются одними из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма и проводимости [57, 58]. Проаритмогенные вегетативные влияния

сложны и различны в зависимости от характера аритмии. В ряде случаев вегетативные нарушения могут быть причиной прогрессирования заболевания. Так, Е.С. Васечкина и соавт. провели динамическое обследование в течение 33 мес. 72 детей в возрасте от 3 до 17 лет с вегетативной бинодальной дисфункцией. Авторы выявили, что у 31,9% (23/72) пациентов отмечалась отрицательная динамика заболевания с последующей трансформацией в органическую патологию (бинодальную болезнь), при этом у 5,6% (4/72) детей потребовалась постоянная электрокардиостимуляция [57].

Заключение

Проблема нарушений функций ВНС в детском возрасте интересует врачей разных специальностей, что объясняется многообразием ее функций. Изучение особенностей функционирования ВНС у детей с тахикардиями и поиск новых предикторов их возникновения и рецидивирования после успешного медикаментозного или инвазивного лечения является достаточно перспективным научным направлением. Учитывая роль ВНС в патогенезе аритмий, антиаритмические эффекты могут быть достигнуты либо за счет устранения чрезмерной симпатической активности, либо за счет усиления тонуса блуждающего нерва. Новые знания в области функционирования ВНС у детей с тахикардиями послужат основой разработки эффективных программ лечения НРС в детской популяции.

Литература / References

- Школьникова М.А. Аритмология детского возраста – важное направление детской кардиологии. *Вестник Аритмологии*. 2021;28(4):5–8. [Shkolnikova M.A. Pediatric arrhythmology is an important area of pediatric cardiology. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(4): 5–8. (In Russ.)]. DOI: 10.35336/VA-2021-4-5-8.
- Nanthakumar K., Lau Y.R., Plumb V.J., Epstein A.E., Kay G.N. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation*. 2004;110(2):117–123. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134280.40573.D8.
- Vignati G. Pediatric arrhythmias: which are the news? *J. Cardiovasc. Med.* 2007;8(1):62–66. DOI: 10.2459/01.JCM.0000247438.12817.9e.
- Sanatani S., Potts J.E., Reed J.H., Saul J.P., Stephenson E.A., Gibbs K.A. et al. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): a multicenter, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;(5):984–991. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.972620.
- Hartevel L.M., Nederend I., Ten Harkel A.D.J., Schutte N.M., de Rooij S.R., Vrijotte T.G.M. et al. Maturation of the cardiac autonomic nervous system activity in children and adolescents. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(4):e017405. DOI: 10.1161/JAHA.120.017405.
- Goldberger J.J., Arora R., Buckley U., Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(10):1189–1206. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.
- Shen M.J. The cardiac autonomic nervous system: an introduction. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021;32(3):295–301. DOI: 10.1007/s00399-021-00776-1.
- Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., Blomstrom-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J. et al. European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPCC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–1382. DOI: 10.1093/europace/eut082.
- Gibbons C.H. Basics of autonomic nervous system function. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;160:407–418. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8.
- Karemaker J.M. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol. Meas.* 2017;38(5):89–118. DOI: 10.1088/1361-6579/aa6782.
- Waxenbaum J.A., Reddy V., Varacallo M. Anatomy, autonomic nervous system. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/> (18.04.2023).
- Ноздрачев А.Д., Маслюков П.М. Нейропептид Y и автономная нервная система. *Журн. эволюционной биохимии и физиологии*. 2011;47(2):105–112. [Nozhdrachev A.D., Maslyukov P.M. Neuropeptide Y and autonomic nervous system. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2011;47(2):105–112. (In Russ.)].
- Armour J.A., Murphy D.A., Yuan B.X., Macdonald S., Hopkins D.A. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat. Rec.* 1997;247(2):289–298. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<289::AID-AR15>3.0.CO;2-L.
- Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C., Lin S.F., Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* 2014;114(9):1500–1515. DOI: 10.1161/CIRCRESA-114.303772.
- Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat. Embryol.* 2005;209(6):425–438. DOI: 10.1007/s00429-005-0462-1.
- Kawagishi K., Fukushima N., Yokouchi K., Sumitomo N., Kakegawa A., Moriizumi T. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in the human vagus nerve. *J. Clin. Neurosci.* 2008;15(9):1023–1026. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.08.032.
- Kusayama T., Wan J., Yuan Y., Chen P.S. Neural mechanisms and therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Methodist Debaek Cardiovasc. J.* 2021;17(1):43–47. DOI: 10.14797/FVDN2224.
- Венгеровский А.И. Фармакология. Курс лекций. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:736. [Vengersky A.I. Pharmacology. Series of lectures. Moscow: GEOTAR-Media; 2012:736].
- de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New insights in cardiac β -Adrenergic signaling during heart failure and aging. *Front. Pharmacol.* 2018;9:904. DOI: 10.3389/fphar.2018.00904.
- Motiejunaite J., Amar L., Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2021;82(3–4):193–197. DOI: 10.1016/j.ando.2020.03.012.
- Zhu W., Woo A.Y., Zhang Y., Cao C.M., Xiao R.P. β -adrenergic receptor subtype signaling in the heart: from bench to the bedside. *Curr. Top. Membr.* 2011;67:191–204. DOI: 10.1016/B978-0-12-384921-2.00009-4.
- Смирнов В.М. Нейрофизиология и высшая нервная деятельность детей и подростков: Учеб. пособие для студ. М.: Издательский центр Академия; 2000:400. [Smirnov V.M. Neurophysiology and higher nervous activity of children

- and adolescents: Study guide for students. M.: Publishing Center Academy; 2000:400].
23. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15–17 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):82–87. [Timofeeva E.V., Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A., Kartseva T.V. Autonomic nervous system in adolescents aged 15–17 years. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):82–87. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87.
 24. Gergont A. Czynność autonomicznego układu nerwowego w stanach napadowych u dzieci i młodzieży i możliwości jej oceny. *Przegl. Lek.* 2016;73(3):174–178. Polish. [Gergont A. The function of autonomic nervous system during paroxysmal events in children and adolescents, and available diagnostic methods. *Medical Review*. 2016;73(3):174–178].
 25. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69(3):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.
 26. Aronson J.K., Ferner R.E. Biomarkers – A General Review. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2017;76:9.23.1–9.23.17. DOI: 10.1002/cpph.19.
 27. Zhou Y., Xie G., Wang J., Yang S. Cardiovascular risk factors significantly correlate with autonomic nervous system activity in children. *Can. J. Cardiol.* 2012;28(4):477–482. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.02.003.
 28. Catai A.M., Pastre C.M., Godoy M.F., Silva E.D., Takahashi A.C.M., Vanderlei L.C.M. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz. J. Phys. Ther.* 2020;24(2):91–102. DOI: 10.1016/j.bjpt.2019.02.006.
 29. Gajardo A.I.J., Madariaga S., Maldonado P.E.. Autonomic nervous system assessment by pupillary response as a potential biomarker for cardiovascular risk: A pilot study. *J. Clin. Neurosci.* 2019;59:41–46. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.11.015.
 30. Khan A.A., Lip G.Y.H., Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur. J. Clin. Invest.* 2019;49(11):13174. DOI: 10.1111/eci.13174.
 31. Azak E., Cetin I.I. Premature cardiac beats in children with structurally normal heart: autonomic dysregulation. *Pediatr. Int.* 2021;63(12):1433–1440. DOI: 10.1111/ped.14893.
 32. Huikuri H.V., Stein P.K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013;56(2):153–159. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.07.003.
 33. Huikuri H. The autonomic cardiac nervous system and arrhythmogenesis: risk stratification in the foreseeable future. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021;32(3):320–322. DOI: 10.1007/s00399-021-00777-0.
 34. Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина*. 2013;3:20–23. [Malkova M.I., Bulashova O.V., Hazova E.V. Determination of the body's adrenoactivity by adrenoception of the cell membrane in cardiovascular pathology. *Practical Medicine*. 2013;3:20–23].
 35. Стрюк Р.И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.; 2003:160. [Stryuk R.I. Adrenoactivity and cardiovascular system. M.; 2003:160].
 36. Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Муслимова Э.Ф. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции. *Тер. архив*. 2016;88(8):10–13. [Rebrova T.Yu., Ripp T.M., Afanasyev S.A., Mordovin V.F., Muslimova E.F. The possibility of evaluating the effectiveness of sympathetic denervation of the renal arteries in resistant arterial hypertension in the early stages after radiofrequency ablation. *Therapeutic archive*. 2016;88(8):10–13. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688810-13.
 37. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. *Тер. архив*. 2016;88(8):14–18. [Ripp T.M., Rebrova T.Yu., Mordovin V.F., Afanasyev S.A., Pekarsky S.E., Semke G.V. et al. Selection criteria for patients with resistant arterial hypertension for sympathetic renal denervation. *Therapeutic archive*. 2016;88(8):14–18. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688814-18.
 38. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Росс. кардиол. журнал*. 2020;25(1):20–25. [Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Erythrocyte beta-adrenoactivity and progression of chronic heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiol-*
 - ogy. 2020;25(1):20–25. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
 39. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Личикаки В.А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология*. 2021;61(8):32–39. [Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Manukyan M.A., Pekarsky S.E., Lichikaki V.A. et al. Features of changes in erythrocyte membrane beta-adrenoactivity in patients with resistant arterial hypertension after renal denervation, relationship with antihypertensive and cardioprotective efficacy of the intervention. *Kardiologiya*. 2021;61(8):32–39. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1556.
 40. Atabekov T.A., Batalov R.E., Rebrova T.Y., Krivolapov S.N., Muslimova E.F., Khlynin M.S. et al. Ventricular tachycardia incidence and erythrocyte membranes β -adrenoactivity in patients with implanted cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2022;45(4):452–460. DOI: 10.1111/pace.14479.
 41. Tsuda T., Fitzgerald K.K., Temple J. Sudden cardiac death in children and young adults without structural heart disease: a comprehensive review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020;21(2):205–216. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.02.55.
 42. Kim Y.G., Oh S.K., Choi H.Y., Choi J.I. Inherited arrhythmia syndrome predisposing to sudden cardiac death. *Korean J. Intern. Med.* 2021;36(3):527–538. DOI: 10.3904/kjim.2020.481.
 43. Митрофанова Л.Б., Рыбакова М.Г. Причины и механизмы внезапной сердечной смерти у детей. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2021;64(6):43–49. [Mitrofanova L.B., Rybakova M.G. Causes and mechanisms of sudden cardiac death in children. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2021;64(6):43–49. (In Russ.). DOI: 10.17116/sudmed20216406143.
 44. Кривелевич Н.Б. Внезапная сердечная смерть у детей и подростков: предикторы, проблемы диагностики. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;4(50):4–10. [Krilevich N.B. Sudden cardiac death in children and adolescents: predictors, problems of diagnosis (literature review). *Health and Ecology Issues*. 2016;4(50):4–10. (In Russ.). DOI: 10.51523/2708-6011.2016-13-4-1.
 45. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. *Рос. мед. журн.* 2000;2:54–57. [Vakhlyayev V.D., Nedostup A.V., Tsaregorodtsev D.A., Mazing M.Yu. The role of humoral factors in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. *Med. Journal of the Rus. Fed.* 2000;2:54–57. (In Russ.).
 46. Tan A.Y., Verrier R.L. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias. *Handb. Clin. Neurol.* 2013;117:135–145. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00012-2.
 47. Manolis A.A., Manolis T.A., Apostolopoulos E.J., Apostolaki N.E., Melita H., Manolis A.S. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias: The neuro-cardiac axis, more foe than friend? *Trends Cardiovasc. Med.* 2021;31(5):290–302. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.04.011.
 48. Fareh S., Villemare C., Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98(20):2202–2209. DOI: 10.1161/01.cir.98.20.2202.
 49. Linz D., Ukena C., Mahfoud F., Neuberger H.R., Böhm M. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(3):215–224. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.020.
 50. Burashnikov A., Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation*. 2003;107(18):2355–2360. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065578.00869.7C.
 51. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ. Res.* 2014;114(6):1004–1021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.
 52. Franciosi S., Perry F.K.G., Roston T.M., Armstrong K.R., Claydon V.E., Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton. Neurosci.* 2017;205:1–11. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.03.005.
 53. Garvey E.M., Papez A.L., Notrica D.M., Egan J.C., Molitor M., Cohen M.I. et al. Thoracoscopic cardiac sympathetic denervation: Adjunct therapy for secondary prevention of life-threatening ventricular arrhythmias in children. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2018;28(11):1387–1392. DOI: 10.1089/lap.2018.0160.
 54. Akkuş M., Seyrek Y., Kafalı H.C., Ergül Y. Bilateral cardiac sympathetic denervation in children with long-QT syndrome and catecholaminergic

- polymorphic ventricular tachycardia. *J. Electrocardiol.* 2020;61:32–36. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.05.014.
55. Терещенко С.Н., Утешев Ю.А., Морозова М.Н., Чуич Н.Г., Кочетов А.Г. Влияние бисопролола и соталола на клинический статус пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2007;47(1):22–25. [Tereshchenko S.N., Uteshev Yu.A., Morozova M.N., Chuich N.G., Kochetov A.G. Effect of bisoprolol and sotalol on the clinical status of patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2007;1:22–25. (In Russ.)].
 56. Chen H., Ma Y., Wang Y., Luo H., Xiao Z., Chen Z. et al. Progress of pathogenesis in pediatric multifocal atrial tachycardia. *Front. Pediatr.* 2022;10:922464. DOI: 10.3389/fped.2022.922464.
 57. Васичкина Е.С., Кручина Т.К., Лебедев Д.С., Егоров Д.Ф. Вегетативная бинадальная дисфункция у детей. Особенности естественного течения. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(4):609–615. [Vasichkina E.S., Kruchina T.K., Lebedev D.S., Egorov D.F. Hypervagotonic bimodal dysfunction in children. Features of the natural course. *Kazan Medical Journal.* 2015;96(4):609–615. (In Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2015-609.
 58. Творогова Т.М., Захарова И.Н., Пшеничникова И.И. Вегетативная дисфункция и заболевания сердечно-сосудистой системы у детей. *Медицинский совет.* 2017;19:208–212. [Tvorogova T.M., Zaharova I.N., Psenichnikova I.I. Autonomic dysfunction and cardiovascular diseases in children. *Medical Council.* 2017;19:208–212. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-208-212.

Информация о вкладе авторов

Плотникова И.В. – разработка концепции и дизайна рукописи, вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Афанасьев С.А. – создание концепции и дизайна исследования, вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Перевозникова Ю.Е. – анализ литературы и написание фрагмента манускрипта.

Свинцова Л.И. – разработка концепции и дизайна рукописи, написание первой версии рукописи.

Реброва Т.Ю. – вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Джаффарова О.Ю. – разработка концепции и дизайна рукописи, написание первой версии рукописи.

Information on author contributions

Plotnikova I.V. – development of article concept, contribution to the final version of the article, and approval of final text for publication.

Afanasiev S.A. – development of study concept and design.

Perevoznikova Yu.E. – literature analysis and writing of a manuscript fragment.

Svintsova L.I. – development of article concept and design and writing the first version of the manuscript.

Rebrova T.Yu. – contribution to the revision of the original version of the manuscript.

Dzhaffarova O.Yu. – development of article concept and design and writing the first version of the manuscript.

Сведения об авторах

Плотникова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Перевозникова Юлия Евгеньевна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5352-1323.

E-mail: muser-yuliana@yandex.ru.

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Irina V. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Yuliana E. Perevoznikova, Junior Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5352-1323.

E-mail: muser-yuliana@yandex.ru.

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Tatiana Yu. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Olga Yu. Dzhaffarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

✉ **Irina V. Plotnikova**, e-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

✉ **Плотникова Ирина Владимировна**, e-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Received March 9, 2023

Поступила 09.03.2023