

**NEUROGENIC CARDIAC ARRHYTHMIAS – THE ROLE
OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM**

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

dr.Tkachenkoss@gmail.com

This work explores the contributions of the autonomic nervous system (ANS) to cardiac arrhythmias, with particular focus on the impact of autonomic imbalance as a trigger for pathological arrhythmia development. Although the ANS is widely regarded as a regulatory system that maintains cardiovascular stability, growing evidence suggests that ANS overactivity or dysfunction plays an important role in arrhythmogenesis. This paper describes the mechanism by which excessive sympathetic activity promotes ventricular arrhythmias and sudden cardiac death, particularly in patients with structural heart disease or post viral illness (such as COVID-19). While overall protective, excessive vagal effects may be arrhythmogenic, especially in the cases of vagally mediated atrial fibrillation and neurocardiogenic syncope. Particular focus is placed on the intrinsic cardiac nervous system (ICNS) – a network located within the heart that can modulate rhythm independently. Upon stress, ischemia, or inflammation, this system remodels, generating arrhythmia-favoring microenvironments. In addition, it addresses the potential role of neurotransmitters – like norepinephrine, acetylcholine and neuropeptide Y – and the effect on cardiac excitability of immune signals and glial cells. We also review therapeutic strategies aimed at autonomic modulation. These range from classical pharmacological approaches (e.g., beta-blockers) to novel neuromodulation therapies (e.g., vagus nerve stimulation, stellate ganglion block) and experimental non-invasive approaches (e.g., transcutaneous vagal stimulation). ANS modulates arrhythmic forces as well as all stabilizing forces therefore allowing it to be pro-arrhythmic and anti-arrhythmic, depending on the framework. Knowledge of this dual role is critical for better, more tailored prevention and treatment of cardiac arrhythmias.

Key words: autonomic nervous system, cardiac arrhythmias, sympathetic overactivity, neuro-cardiac axis, neuromodulation.

Connection of the publication with planned research works.

The review article is part of the research project “Compensatory-adaptive reactions of the central and peripheral nervous system in normal and pathological conditions”, state registration number 0123U100034.

Introduction.

Often, cardiac arrhythmias are a result of the autonomic dysfunction. Excess sympathetic activation is associated with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death, while increased parasympathetic activity has been associated with atrial fibrillation. Understanding the precise roles of the ANS in arrhythmogenesis has been a critical area of investigation [1, 2]. Even though the traditional view proposes the ANS as a protective and adaptive system, new facts indicating that under certain pathological conditions, the neuro-cardiac axis may have more harmful effects than friendly. The importance of the involvement of the autonomic nervous system in arrhythmogenesis was particularly demonstrated in the context of the COVID-19 pandemic. Up to 60% of patients with severe currents appeared to be in a state of ANS imbalance (sympathetic incrementation and parasympathetic depression), associating with high arrhythmic risk both in acute and post-COVID syndrome [3]. Whole transcriptome analysis reveals mechanistic signatures of CNS-mediated vagal recruitment in structural heart disease: Cardiac autonomic dysfunction plays a prominent role in driving arrhythmias and SCD in the setting of structural heart disease. This arrhythmogenic background is typically underrecognized in standard therapy [4]. This raises fundamental questions about whether autonomic modulation can be exploited therapeutically to prevent and effectively manage arrhythmias [5].

The aim of the study.

To review the associations between the ANS and cardiac arrhythmias, including pathways of autonomic dysfunction, the implications for specific arrhythmias, and therapeutic modalities – existing and hopeful – that target autonomic activity. In an attempt to elucidate the functions of neuro-cardiac axis in the context of arrhythmogenesis, this work integrates concepts from recent research.

Main part.

1. Physiological Basis of ANS Role in the Heart. The autonomic nervous system regulates heart rate through the opposing effects of the sympathetic (SNS) and parasympathetic (PNS) nervous systems.

Sympathetic stimulation (through norepinephrine binding to β_1 -adrenergic receptors) raises heart rate (tachycardia), myocardial contractility, and decreases conduction time through the AV node. This response is critical in times of stress and physical activity. Parasympathetic activation (mediated by acetylcholine binding to M2 muscarinic receptors) also reduces heart rate (bradycardia), AV conduction, and contractility, contributing to cardiovascular homeostasis in resting conditions [6].

A proper sympatho-vagal balance would allow adaptive responses to physiological stressors. Increased sympathetic activity predisposes to ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. A dominant parasympathetic tone is typically protective against malignant arrhythmias. Recent developments in neurocardiology have shown that ANS modifies cardiac rhythm also by modulation of the Intrinsic Cardiac Autonomic Nervous System (ICANS) activity – a complex of ganglia, afferent, interneurons and efferent neurons. ICANS remodeling pathologies create the conditions for the local arrhyth-

mia. It is now being actively studied as a therapeutic target for atrial fibrillation (AF) and other pathological rhythms [7, 8].

Recent studies have shown that β 3-adrenergic receptor activation can attenuate cardiac dysfunction and myocardial remodeling in pressure overload-induced hypertrophy, highlighting their potential therapeutic role in the treatment of cardiovascular diseases [9].

1. Intrinsic Cardiac Nervous System and Local Autonomic Remodeling. Structurally, the heart contains its own network of epicardial ganglia and intrinsic cardiac neurons in addition to central autonomic control for modulating local electrophysiology. In case of chronic stress, myocardial infarction or inflammation, this system is subject to autonomic remodeling, like alterations in ganglionic density, receptor expression as well as the balance of neurotransmitters. These changes may lead to regional autonomic mismatch that augments arrhythmic vulnerability, particularly in the atria [5]. In myocardial infarction and heart failure, the ICNS ganglia remodeling also contributes to the development of arrhythmias [10].

2. Autonomic Neural Plasticity and Sensitization. Autonomic pathways may become sensitized following myocardial injury or repeated adrenergic stimulation, resulting in increased neural firing, potent reflex responses, and ectopic activity. This neural plasticity – especially in sympathetic stellate ganglia and intrinsic cardiac neurons – facilitates an arrhythmogenic substrate by enhancing triggered activity and reducing refractory periods [5]. Modeling of ICNS neurons based on transcriptomic data allows for a better understanding of their excitability and functional features. The role of neuronal interactions with glial cells in local autonomic regulation is also significant [11].

3. Glial Cell Involvement in Cardiac Neuronal Signaling. Recent studies show that glial cells in autonomic ganglia are not only passively supportive cells, but actively modulate cardiac neuronal signaling. It has the potential to trigger ganglionic excitability and impact the long-term establishment of arrhythmic substrates under chronic stress or disease conditions through cytokine release and modulatory effects on neurotransmitter reuptake [8, 12].

4. Neuro-Immune-Cardiac Axis. Emerging evidence supports the role of the inflammatory reflex, a bidirectional pathway between the immune system and ANS. Pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α can modulate autonomic tone by altering central and peripheral neuronal excitability. Conversely, vagal activity exerts anti-inflammatory effects via cholinergic signaling. Inflammatory processes can activate the stellate ganglion, enhancing sympathetic stimulation of the myocardium and increasing the risk of arrhythmia. Thus, its activity modulation and control of inflammation are considered as promising approaches in the prevention and treatment of inflammation-induced arrhythmias [13]. Dysregulation of this axis during systemic inflammation (e.g., sepsis, myocarditis) contributes to electrical instability and may trigger both atrial and ventricular arrhythmias [14]. In addition, neuroimmune imbalances may contribute to systemic inflammatory responses that indirectly impair cardiovascular function. Evidence from neurocritical medicine studies suggests that disruptions in the interaction between the autonomic and immune

systems are associated with increased cardiac vulnerability and the development of arrhythmias [15].

2. Neurotransmitters and Arrhythmic Triggers.

Primary Neurotransmitters of the ANS:

- **Sympathetic Nervous System (SNS).** The main neurotransmitters are adrenaline (epinephrine) and noradrenaline (norepinephrine). Their activation leads to an increased heart rate, enhanced automaticity, and reduced refractory periods, creating conditions for arrhythmias [8].

- **Parasympathetic Nervous System:** The primary neurotransmitter is acetylcholine (ACh). It reduces heart rate, prolongs refractory periods, and can cause bradycardia and vagus-mediated arrhythmias [8].

Additional Co-Transmitters and Their Role.

Neuropeptide Y (NPY) is co-released from sympathetic neurons with norepinephrine. Increases sympathetic drive while decreasing vagal tone. NPY enhances intracellular calcium gathering in cardiomyocytes, possibly contributing to electrical instability and arrhythmias. Increased levels of NPY have been associated with higher rates of ventricular arrhythmias (VAs) and ventricular fibrillation (VF) under conditions of myocardial ischemia. Elevated levels of neuropeptide Y (NPY) have been detected in the coronary sinus and found to be associated with worse outcomes including mortality [16].

Galanin: lessens parasympathetic activity to modulate cardiac tone. Peak during acute myocardial injury – although vagal inhibition of heart rate is then inhibited, leading to an increased potential for arrhythmias. Studies in recent years have evidenced the potential of spexin, a new galanin receptor (GALR) ligand, in providing protective effects against atrial fibrillation by modulating GALR activity. Spexin activates these receptors leading to lower atrial electrical instability and lower inflammation, both of which lower the risk of atrial fibrillation. These data suggest that GALRs may be potential drug targets to prevent and treat arrhythmias [17].

Adenosine Triphosphate (ATP) impacts on calcium channels, which may lead to arrhythmias [5, 18].

3. Arrhythmogenic Effects of Autonomic Nervous System Overactivity.

ANS is a dual regulator of heart rhythm, capable of both preventing and triggering arrhythmias. Recent studies suggest that its influence extends beyond a simple balance between sympathetic and parasympathetic activity [5, 12].

1) Parasympathetic Hyperactivity and Substrate Arrhythmia. Vagal stimulation leads to hyperpolarization of cardiomyocytes and increased heterogeneity of repolarization. This creates variable refractory periods, facilitating re-entry mechanisms, especially in the atria. Excessive vagal tone can induce vagus-dependent AF, which explains its higher prevalence in endurance athletes with enhanced parasympathetic activity [6, 12].

Brugada Syndrome and Idiopathic Ventricular Fibrillation (IVF). Brugada syndrome is worsened by vagal overactivity, particularly at night. Increased parasympathetic tone enhances ST-segment elevation, leading to spontaneous VF episodes. Isoproterenol infusion and pacing can temporarily suppress vagotonic VF [5].

Vagotonic Atrial Fibrillation. Excessive vagal tone can provoke episodes of AF, especially during sleep, in the postprandial state, and while at rest. This reduction in atrial effective refractory period increases the likeli-

hood of reentry [8]. Athletes, especially those involved in endurance training, often have pronounced parasympathetic (vagal) tone. This can manifest as sinus bradycardia, sinus arrhythmia, and atrioventricular block I and II degrees of Mobitz type I. Such changes in autonomic regulation create a predisposition to the development of vagus-dependent AF, especially at rest, at night, or after meals [19]. Intense physical activity also contributes to structural and functional changes in the atria: an increase in their size, fibrosis, inflammation, and remodeling of the autonomic nervous system, including increased vagal activity. The combination of these factors increases the risk of developing AF in athletes. Given these features, an individual approach to the management of such patients is recommended in clinical practice, including consideration of catheter ablation as a preferred treatment method [20].

Neurocardiogenic Syncope (NCS) and Asystole. Profound bradycardia, sinus pauses, and even transient asystole can occur with excessive vagal activation. This may happen in vasovagal syncope (NCS), postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), and carotid sinus hypersensitivity. Inciting factors: prolonged standing, psychic stress, pain, gastrointestinal stimulation (eg, swallowing, defecation) [8].

Increased Risk of Sudden Cardiac Death (SCD). SNS overactivity is strongly associated with SCD due to VF, particularly in patients with structural heart disease (SHD), myocardial infarction (MI), or heart failure. SNS triggers both automatic and reentrant arrhythmias, leading to electrical instability. While the PNS generally protects against arrhythmias, excessive vagal activity can paradoxically promote arrhythmogenesis [1, 8].

Bradycardia-Facilitated Arrhythmias. Severe bradycardia (due to excessive vagal tone) can trigger ventricular arrhythmias via the long-short sequence mechanism. This occurs in patients with torsades de pointes (TdP), atrial fibrillation, or sick sinus syndrome. Overdrive pacing or beta-adrenergic stimulation is often required in emergency cases [8].

2) Sympathetic Hyperactivity and Triggered Arrhythmias. Excessive SNS activity promotes afterdepolarizations and early spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum (SR). This increases the likelihood of triggered activity, which plays a crucial role in polymorphic ventricular tachycardia and catecholamine-induced arrhythmias [8]. Sympathetic hyperactivity plays a key role in the development and maintenance of ventricular arrhythmias. It contributes to the overload of cardiomyocytes with calcium, shortening the duration of the action potential and increasing the dispersion of repolarization, creating conditions for the occurrence of triggered postdepolarizations. Modern therapeutic strategies of neuromodulation are aimed not so much at eliminating the arrhythmogenic substrate, but at reducing the sympathetic effect on the myocardium. The most studied methods include:

- stellate ganglion block (especially bilateral), used in patients with refractory ventricular tachycardia and long QT syndrome;
- vagus nerve stimulation (VNS), which increases parasympathetic activity and thereby suppresses the proarrhythmogenic effect of the SNS;
- spinal cord stimulation (SCS) as an experimental method for regulating autonomic balance in patients

with a high risk of ventricular arrhythmias [21]. Enhanced expression of β_1 -adrenergic receptors in the atria of patients with persistent atrial fibrillation (AF) supports the SNS's role in AF progression [6, 8].

Excessive SNS activation, characterized by high levels of norepinephrine and adrenaline, can contribute to arrhythmogenesis through multiple mechanisms:

Adrenergic Atrial Fibrillation. Increased SNS activity promotes atrial fibrillation (AF), especially in response to stress, exercise, or acute illness. The mechanism involves shortening of the refractory period, increased automaticity, and enhanced triggered activity. Triggers include: emotional stress, physical exertion, acute coronary syndromes, hyperadrenergic states (e.g., pheochromocytoma) [8].

Adrenergic Supraventricular Tachycardias. SNS overactivity can induce or exacerbate atrial tachycardia, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and atrioventricular reentrant tachycardia. These tachycardias often appear during exercise, emotional stress, or catecholamine infusion [8].

Malignant Arrhythmias in Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrome. SNS activation enhances conduction through accessory pathways, increasing the risk of rapid atrial fibrillation degenerating into ventricular fibrillation (VF) and sudden cardiac death (SCD). Isoproterenol administration can unmask high-risk conduction properties in WPW patients [5, 8].

Long QT Syndrome (LQT1, LQT2) and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT). Patients with LQT1 develop arrhythmias on the basis of exercise, whereas patients with LQT2 develop arrhythmias due to emotion or auditory stimulation (i.e., alarm sounds). CPVT is an inherited arrhythmogenic condition due to SNS activation and occurs frequently during exercise or stress in the young. These arrhythmias are well controlled with beta-blockers and cardiac sympathetic denervation (CSD) [8]. In hereditary channelopathies like Brugada syndrome, LQTS and CPVT, sympathetic hyperactivity can be the major trigger for life-threatening arrhythmias. In CPVT, catecholamine-mediated calcium leak during diastole causes delayed afterdepolarizations, and in Brugada syndrome fever and stress set off the ECG picture and the potential for VF. Novel strategies are focused on regulating neuropeptides, G protein-coupled receptors, and central sympathetic nuclei. These strategies pave the way for targeted neuromodulation in patients with hereditary forms of arrhythmias [22].

Ventricular Arrhythmias (VAs) and Myocardial Ischemia Acute ischemia exacerbates SNS activation, leading to ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF), and electrical storm. Local norepinephrine release contributes to myocardial damage and increases susceptibility to VF. Beta-blockers and stellate ganglion blockade are effective strategies for reducing SNS-mediated arrhythmias [5, 8].

Balancing Pathological and Protective Effects of the Neuro-Cardiac Axis. The neuro-cardiac axis is not solely regulated by central and peripheral nervous systems but also by intramural cardiac ganglia, which play a pivotal role in localized cardiac rhythm control.

Baroreflex Dysfunction and Arrhythmias. Impaired baroreceptor reflex sensitivity (e.g., in hypertension) diminishes autonomic adaptability, promoting catecholamine-driven arrhythmias. Reduced baroreflex function

also correlates with decreased heart rate variability (HRV), which is linked to increased mortality in heart failure patients [2].

Ganglionic Plexuses and Arrhythmias. Epicardial ganglia located in the atria and ventricular bases can act as local sympathetic triggers. Damage to these ganglia (e.g., during myocardial infarction) may lead to autonomic dysregulation, increasing the risk of late post-infarct arrhythmias. Selective ablation of ganglionic plexuses is already being explored as a potential treatment for AF [5].

4. Modern Approaches to Autonomic Nervous System (ANS) Modulation in the Treatment of Arrhythmias.

1) Pharmacological Methods for Influencing Autonomic Heart Regulation aim to modify ANS activity to control heart rhythm and prevent arrhythmias. The main methods include:

- Beta-blockers. Reduce the influence of the sympathetic nervous system on the heart, decreasing heart rate and myocardial excitability.

- Antiarrhythmic drugs. Such as amiodarone, act on ion channels to reduce the likelihood of arrhythmias.

2) Neuromodulatory strategies directly influence ANS components to manage arrhythmias:

- Vagus nerve stimulation: Involves applying electrical impulses to the vagus nerve to enhance parasympathetic activity, which can suppress arrhythmias. Studies have shown that this stimulation can reduce the duration of induced atrial fibrillation [6, 14].

- Renal denervation. A procedure aimed at reducing sympathetic activity by ablating nerve endings in the renal arteries. This can lead to lower blood pressure and reduced cardiac load, decreasing the risk of arrhythmias [14].

- Ganglionic blockers. Drugs that inhibit nerve impulse transmission in autonomic ganglia, reducing sympathetic stimulation of the heart and decreasing the likelihood of arrhythmias [14].

These neuromodulatory strategies offer alternative or complementary therapeutic options to treat arrhythmias, especially in cases when traditional pharmacological agents prove inadequately effective [14]. Apart from its invasive counterparts such as vagus nerve stimulation and renal denervation, several recent non-invasive neuromodulation modalities are of great interest. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tcVNS) is one of the emerging therapies which showed efficiency in reducing atrial and ventricular arrhythmias via peripheral stimulation of the vagus nerve. Other emerging modalities are transcranial magnetic stimulation (TMS), which stimulates central autonomic centers, and phototherapy, a new modality still under investigation. These methods provide a safer and more clinically applicable method for autonomic modulation, particularly for patients with contraindications to invasive procedures [23, 24, 25].

Conclusions.

The autonomic nervous system demonstrates a dichotomous role in the heart, as a modifier of physiologic rhythm and facilitator of arrhythmogenesis when its sympathetic-parasympathetic balance is disrupted. High sympathetic activities have been related to life-threatening ventricular arrhythmias; on the other hand, parasympathetic mechanisms are involved in atrial fibrillation. Identifying these mechanisms is important to develop effective therapeutic strategies. Although the neuro-cardiac axis is traditionally viewed as a protective system, emerging lines of evidence indicate that it can become a foe under pathological conditions.

Prospects for further research.

Further investigations should be pursued to refine such interventions as well as to elucidate our knowledge regarding ANS-induced arrhythmogenesis. Whether the ANS is ultimately a friend or foe rests on the ability of the ANS to preserve homeostasis across a dynamic cardiovascular environment.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-2-177-112-121

УДК 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

Ткаченко С. С., Родинський О. Г., Горова М. О.

НЕЙРОГЕННІ СЕРЦЕВІ АРИТМІЇ - РОЛЬ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

dr.Tkachenkoss@gmail.com

У цій роботі досліджується внесок вегетативної нервової системи (ВНС) у серцеві аритмії, з особливою увагою до впливу вегетативного дисбалансу як пускового механізму для розвитку патологічної аритмії. Хоча ВНС широко розглядається як регуляторна система, що підтримує серцево-судинну стабільність, все більше даних свідчать про те, що гіперактивність або дисфункція ВНС відіграє важливу роль в аритмогенезі. У цій статті описано механізм, за допомогою якого надмірна симпатична активність сприяє шлуночковим аритміям та раптовій серцевій смерті, особливо у пацієнтів зі структурними захворюваннями серця або після перенесених вірусних захворювань (таких як COVID-19). Хоча загалом захисні, надмірні вагусні ефекти можуть бути аритмогенними, особливо у випадках вагусно-опосередкованої фібриляції передсердь та нейрокардіогенного синкопе. Особлива увага приділяється внутрішній серцевій нервовій системі (ВНС) — мережі, розташованій у серці, яка може незалежно модулювати ритм. При стресі, ішемії або запаленні ця система ремодельовує, створюючи мікросередовища, що сприяють аритмії. Крім того, розглядається потенційна роль нейромедiatorів, таких як норадреналін, ацетилхолін та нейропептид Y, та вплив на збудливість серця імунних сигналів та гліальних клітин. Ми також розглядаємо терапевтичні стратегії, спрямовані на вегетативну модуляцію. Вони варіюються від класичних фармакологічних підходів (наприклад, бета-блокатори) до нових нейромодуляційних терапій (наприклад, стимуляція блукаючого нерва, блокада зірчастих гангліїв) та експериментальних неінвазивних підходів (наприклад, транскутанна

вагусна стимуляція). ВНС модулює аритмічні сили, а також усі стабілізуючі сили, що дозволяє їй бути проаритмічною та антиаритмічною, залежно від структури. Знання цієї подвійної ролі є критично важливим для кращої, більш адаптованої профілактики та лікування серцевих аритмій.

Ключові слова: автономна нервова система, серцеві аритмії, симпатична гіперактивність, нейрокардіальна вісь, нейромодуляція.

Зв'язок публікації з планованими науково-дослідними роботами.

Оглядова стаття є частиною науково-дослідної теми «Компенсаторно-адаптивні реакції центральної та периферичної нервової системи в нормальних та патологічних умовах», номер державної реєстрації 0123U100034.

Вступ.

Часто серцеві аритмії є результатом вегетативної дисфункції. Надмірна симпатична активація пов'язана зі шлуночковими аритміями та раптовою серцевою смертю, тоді як підвищена парасимпатична активність пов'язана з фібриляцією передсердь. Розуміння точної ролі ВНС в аритмогенезі було критичною сферою досліджень [1, 2]. Незважаючи на те, що традиційний погляд пропонує ВНС як захисну та адаптивну систему, нові факти вказують на те, що за певних патологічних умов нейрокардіальна вісь може мати більше шкідливих наслідків, ніж сприятливих. Важливість участі вегетативної нервової системи в аритмогенезі була особливо продемонстрована в контексті пандемії COVID-19. До 60% пацієнтів з тяжким перебігом перебували в стані дисбалансу ВНС (симпатична інкреція та парасимпатична депресія), що пов'язано з високим аритмічним ризиком як при гострому, так і при постковідному синдромі [3]. Аналіз повного транскриптому виявляє механістичні ознаки вагусного рекрутування, опосередкованого ЦНС, при структурних захворюваннях серця: серцева вегетативна дисфункція відіграє важливу роль у розвитку аритмій та раптової смерті при структурних захворюваннях серця. Цей аритмогенний фон зазвичай недостатньо розпізнається в стандартній терапії [4]. Це ставить фундаментальні питання про те, чи можна терапевтично використовувати вегетативну модуляцію для запобігання та ефективного лікування аритмій [5].

Мета дослідження.

Розглянути зв'язки між ВНС та серцевими аритміями, включаючи шляхи вегетативної дисфункції, наслідки для специфічних аритмій та терапевтичні методи – існуючі та перспективні – спрямовані на вегетативну активність. У спробі з'ясувати функції нейрокардіальної осі в контексті аритмогенезу, ця робота інтегрує концепції нещодавніх досліджень.

Основна частина.

1. Фізіологічні основи ролі ВНС у серці. Вегетативна нервова система регулює частоту серцевих скорочень через протилежні ефекти симпатичної (CHS) та парасимпатичної (PHS) нервових систем.

Симпатична стимуляція (через зв'язування норадреналіну з β 1-адренергічними рецепторами) підвищує частоту серцевих скорочень (тахікардія), скоротливість міокарда та зменшує час провідності через АВ-вузол. Ця реакція є критично важливою під час стресу та фізичної активності. Парасимпатична активація (опосередкована зв'язуванням ацетилхоліну з мускариновими M2-рецепторами) також знижує ча-

стоту серцевих скорочень (брадикардія), АВ-провідність та скоротливість, сприяючи серцево-судинному гомеостазу в умовах спокою [6].

Правильний симпто-вагальний баланс дозволяє адаптивно реагувати на фізіологічні стресори. Підвищена симпатична активність призводить до шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті. Домінантний парасимпатичний тонус зазвичай захищає від зловиясних аритмій. Нещодавні розробки в нейрокардіології показали, що ВНС змінює серцевий ритм також шляхом модуляції активності внутрішньої серцевої вегетативної нервової системи (ВСС) – комплексу гангліїв, аферентних, інтернейронів та еферентних нейронів. Патології ремоделювання ВСС створюють умови для локальної аритмії. Зараз вона активно вивчається як терапевтична мішень для лікування фібриляції передсердь (ФП) та інших патологічних ритмів [7, 8].

Нещодавні дослідження показали, що активація β 3-адренергічних рецепторів може послаблювати серцеву дисфункцію та ремоделювання міокарда при гіпертрофії, викликаній перевантаженням тиском, що підкреслює їхню потенційну терапевтичну роль у лікуванні серцево-судинних захворювань [9].

1. Внутрішня серцева нервова система та локальне вегетативне ремоделювання. Структурно серце містить власну мережу епікардіальних гангліїв та внутрішніх серцевих нейронів, окрім центрального вегетативного контролю для модуляції локальної електрофізіології. У разі хронічного стресу, інфаркту міокарда або запалення ця система піддається вегетативному ремоделюванню, такому як зміни щільності гангліозів, експресії рецепторів, а також балансу нейромедіаторів. Ці зміни можуть призвести до регіональної вегетативної невідповідності, що посилює аритмічну вразливість, особливо в передсердях [5]. При інфаркті міокарда та серцевій недостатності ремоделювання гангліїв ВСС також сприяє розвитку аритмій [10].

2. Вегетативна нейронна пластичність та сенсibilізація. Вегетативні шляхи можуть сенсibilізуватися після пошкодження міокарда або повторної адренергічної стимуляції, що призводить до посилення нервової стимуляції, потужних рефлекторних реакцій та ектопічної активності. Ця нейронна пластичність, особливо в симпатичних зірчастих гангліях та внутрішніх серцевих нейронах, сприяє утворенню аритмогенного субстрату, посилюючи тригерну активність та зменшуючи рефрактерні періоди [5]. Модулювання нейронів ВСС на основі транскриптомних даних дозволяє краще зрозуміти їх збудливість та функціональні особливості. Значною також є роль нейронних взаємодій з гліальними клітинами в локальній вегетативній регуляції [11].

3. Участь гліальних клітин у передачі сигналів серцевих нейронів. Недавні дослідження показують, що гліальні клітини вегетативних гангліїв не лише пасивно підтримують роботу серцевих нейронів, але й

активно модулюють передачу сигналів. Вони мають потенціал для запуску збудливості гангліозів та впливу на довгострокове встановлення аритмічних субстратів за умов хронічного стресу або захворювання через вивільнення цитокінів та модулюючий вплив на зворотне захоплення нейромедіаторів [8, 12].

4. Нейро-імунно-серцева вісь. Нові дані підтверджують роль запального рефлексу, двонаправленого шляху між імунною системою та ВНС. Прозапальні цитокіни, такі як IL-6 та TNF- α , можуть модулювати вегетативний тонус, змінюючи центральну та периферичну нейрональну збудливість. І навпаки, вагусна активність чинить протизапальну дію через холінергічну сигналізацію. Запальні процеси можуть активувати зірчастий ганглії, посилюючи симпатичну стимуляцію міокарда та збільшуючи ризик аритмій. Таким чином, модуляція його активності та контроль запалення вважаються перспективними підходами до профілактики та лікування аритмій, викликаних запаленням [13]. Порушення регуляції цієї осі під час системного запалення (наприклад, сепсису, міокардиту) сприяє електричній нестабільності та може спровокувати як передсердні, так і шлуночкові аритмії [14]. Крім того, нейроімунний дисбаланс може сприяти системним запальним реакціям, які опосередковано погіршують серцево-судинну функцію. Дані досліджень нейрокритичної медицини свідчать про те, що порушення взаємодії між вегетативною та імунною системами пов'язані з підвищеною серцевою вразливістю та розвитком аритмій [15].

2. Нейромедіатори та аритмічні тригери.

Первинні нейромедіатори ВНС:

- Симпатична нервова система (СНС): Основними нейромедіаторами є адреналін (епінефрин) та норадреналін (норадреналін). Їх активація призводить до збільшення частоти серцевих скорочень, посилення автоматизму та скорочення рефрактерних періодів, створюючи умови для аритмій [8].

- Парасимпатична нервова система: Основним нейромедіатором є ацетилхолін (АХ). Він знижує частоту серцевих скорочень, подовжує рефрактерні періоди та може спричиняти брадикардію та вагусні аритмії [8].

Додаткові співпередавачі та їхня роль.

Нейропептид Y (NPY): Вивільняється з симпатичних нейронів разом з норадреналіном. Підвищує симпатичну активність, одночасно знижуючи тонус блукаючого нерва. NPY посилює внутрішньоклітинне накопичення кальцію в кардіоміоцитах, що може сприяти електричній нестабільності та аритміям. Підвищені рівні NPY пов'язані з вищою частотою шлуночкових аритмій (ША) та фібриляції шлуночків (ФШ) в умовах ішемії міокарда. Підвищені рівні нейропептиду Y (NPY) були виявлені в коронарному синусі та пов'язані з гіршими наслідками, включаючи смертність [16].

Галанін: зменшує парасимпатичну активність для модуляції серцевого тонусу. Пік під час гострого пошкодження міокарда, хоча вагусне гальмування серцевого ритму потім пригнічується, що призводить до підвищеного потенціалу для аритмій. Дослідження останніх років продемонстрували потенціал спекіну, нового ліганду рецептора галаніну (GALR), у забезпеченні захисної дії проти фібриляції передсердь шляхом модуляції активності GALR. Спексін активує ці

рецептори, що призводить до зниження електричної нестабільності передсердь та зменшення запалення, що знижує ризик фібриляції передсердь. Ці дані свідчать про те, що GALR можуть бути потенційними мішенями для лікування та профілактики аритмій [17].

Аденозинтрифосфат (АТФ) впливає на кальцеві канали, що може призвести до аритмій [5, 18].

3. Аритмогенні ефекти гіперактивності вегетативної нервової системи.

ВНС є подвійним регулятором серцевого ритму, здатним як запобігати, так і запускати аритмії. Недавні дослідження показують, що його вплив виходить за рамки простого балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю [5, 12].

1) Парасимпатична гіперактивність та субстратна аритмія. Вагусна стимуляція призводить до гіперполяризації кардіоміоцитів та підвищеної гетерогенності реполяризації. Це створює змінні рефрактерні періоди, що полегшує механізми повторного входу, особливо в передсердях. Надмірний вагусний тонус може викликати вагус-залежну фібриляцію передсердь, що пояснює її вищу поширеність у спортсменів на витривалість з підвищеною парасимпатичною активністю [6, 12].

Синдром Бругада та ідіопатична фібриляція шлуночків (ЕКЗ). Синдром Бругада посилюється вагусною гіперактивністю, особливо вночі. Підвищений парасимпатичний тонус посилює підйом сегмента ST, що призводить до спонтанних епізодів фібриляції шлуночків (ФВ). Інфузія ізопроterenолу та кардіостимуляція можуть тимчасово пригнічувати ваготонічну ФВ [5].

Ваготонічна фібриляція передсердь. Надмірний вагусний тонус може провокувати епізоди ФП, особливо під час сну, у постпрандіальному стані та у стані спокою. Це зниження ефективного рефрактерного періоду передсердь збільшує ймовірність re-entry [8]. Спортсмени, особливо ті, хто займається тренуваннями на витривалість, часто мають виражений парасимпатичний (вагусний) тонус. Це може проявлятися синусовою брадикардією, синусовою аритмією та атріовентрикулярною блокадою I та II ступенів за типом Мобіца I. Такі зміни вегетативної регуляції створюють схильність до розвитку вагус-залежної ФП, особливо у стані спокою, вночі або після їжі [19]. Інтенсивна фізична активність також сприяє структурним та функціональним змінам у передсердях: збільшенню їх розмірів, фіброзу, запаленню та ремоделюванню вегетативної нервової системи, включаючи підвищену вагусну активність. Поєднання цих факторів підвищує ризик розвитку ФП у спортсменів. Враховуючи ці особливості, у клінічній практиці рекомендується індивідуальний підхід до ведення таких пацієнтів, включаючи розгляд катетерної абляції як кращого методу лікування [20].

Нейрокардіогенний синкопе (НКС) та асистолія. Глибока брадикардія, синусові паузи та навіть транзиторна асистолія можуть виникати при надмірній вагусній активації. Це може статися при вазовагальній синкопе (NCS), синдромі постуральної ортостатичної тахікардії (POTS) та гіперчутливості каротидного синуса. Провокувальні фактори: тривале стояння, психічний стрес, біль, шлунково-кишкова стимуляція (наприклад, ковтання, дефекація) [8].

Підвищений ризик раптової серцевої смерті (РСС) Гіперактивність СНС тісно пов'язана з раптовою серцевою недостатністю (РСС), спричиненою фібриляцією вен, особливо у пацієнтів зі структурними захворюваннями серця (СЗС), інфарктом міокарда (ІМ) або серцевою недостатністю. СНС запускає як автоматичні, так і рецидивні аритмії, що призводить до електричної нестабільності. Хоча СНС загалом захищає від аритмій, надмірна вагусна активність може парадоксально сприяти аритмогенезу [1,8].

Аритмії, що полегшуються брадикардією. Тяжка брадикардія (через надмірний вагусний тонус) може спровокувати шлуночкові аритмії через механізм довго-короткої послідовності. Це трапляється у пацієнтів з *torsades de pointes* (TdP), фібриляцією передсердь або синдромом слабкості синусового вузла. У невідкладних випадках часто потрібна підвищувальна стимуляція або бета-адренергічна стимуляція [8].

2) Симпатична гіперактивність та тригеровані аритмії: Надмірна активність СНС сприяє постдеполяризації та ранньому спонтанному вивільненню кальцію із саркоплазматичного ретикулуму (СР). Це збільшує ймовірність триггерної активності, яка відіграє вирішальну роль у поліморфній шлуночковій тахікардії та аритміях, індукованих катехоламінами [8]. Симпатична гіперактивність відіграє ключову роль у розвитку та підтримці шлуночкових аритмій. Вона сприяє перевантаженню кардіоміоцитів кальцієм, скорочуючи тривалість потенціалу дії та збільшуючи дисперсію реполяризації, створюючи умови для виникнення запущених постдеполяризацій. Сучасні терапевтичні стратегії нейромодуляції спрямовані не стільки на усунення аритмогенного субстрату, скільки на зменшення симпатичного впливу на міокард. До найбільш вивчених методів належать:

- блокада зірчастих гангліїв (особливо двостороння), що застосовується у пацієнтів з рефрактерною шлуночковою тахікардією та синдромом подовженого інтервалу QT;
- стимуляція блукаючого нерва (СБН), яка підвищує парасимпатичну активність і тим самим пригнічує проаритмогенний ефект СНН;
- стимуляція спинного мозку (ССМ) як експериментальний метод регуляції вегетативного балансу у пацієнтів з високим ризиком шлуночкових аритмій [21]. Підвищена експресія β_1 -адренергічних рецепторів у передсердях пацієнтів із персистуючою фібриляцією передсердь (ФП) підтверджує роль СНС у прогресуванні ФП [6, 8].

Надмірна активація SNS, що характеризується високим рівнем норадреналіну та адреналіну, може сприяти аритмогенезу через численні механізми.:

Адренергічна фібриляція передсердь. Підвищена активність СНС сприяє розвитку фібриляції передсердь (ФП), особливо у відповідь на стрес, фізичне навантаження або гостре захворювання. Механізм включає скорочення рефрактерного періоду, підвищення автоматизму та посилення триггерної активності. Тригери включають: емоційний стрес, фізичне навантаження, гострі коронарні синдроми, гіперадренергічні стани (наприклад, феохромоцитому) [8]

Адренергічні надшлуночкові тахікардії. Гіперактивність СНС може викликати або посилити передсердню тахікардію, атріовентрикулярну вузлову рецидивуючу тахікардію та атріовентрикулярну ре-

цидивуючу тахікардію. Ці тахікардії часто виникають під час фізичного навантаження, емоційного стресу або інфузії катехоламінів [8].

Злоякісні аритмії при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW). Активність СНС посилює провідність через додаткові шляхи, збільшуючи ризик швидкої фібриляції передсердь, що переростає у фібриляцію шлуночків (ФШ) та раптову серцеву смерть (РСС). Прийом ізопротеренолу може викрити властивості провідності високого ризику у пацієнтів із синдромом WPW [5, 8].

Синдром подовженого інтервалу QT (LQT1, LQT2) та катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія (КПШТ). У пацієнтів з LQT1 аритмії розвиваються на тлі фізичних навантажень, тоді як у пацієнтів з LQT2 аритмії розвиваються через емоції або слухову стимуляцію (тобто звуки тривоги). Хронічна венозна тромбоемболія (ХВТ) – це спадковий аритмогенний стан, спричинений активацією СНС, який часто виникає під час фізичних навантажень або стресу у молодих людей. Ці аритмії добре контролюються бета-блокаторами та серцевою симпатичною денервацією (ССД) [8]. При спадкових каналопатіях, таких як синдром Бругада, LQTS та ХВТ, симпатична гіперактивність може бути основним тригером для небезпечних для життя аритмій. При ХВТ опосередкований катехоламінами витік кальцію під час діастолі викликає затримку постдеполяризації, а при синдромі Бругада лихоманка та стрес погіршують картину ЕКГ та потенційну можливість розвитку фібриляції шлуночків. Нові стратегії зосереджені на регуляції нейропептидів, рецепторів, пов'язаних з G-білком, та центральних симпатичних ядер. Ці стратегії відкривають шлях для цілеспрямованої нейромодуляції у пацієнтів зі спадковими формами аритмій [22].

Шлуночкові аритмії (ША) та ішемія міокарда Гостра ішемія посилює активацію СНС, що призводить до шлуночкової тахікардії (ШТ), фібриляції шлуночків (ФШ) та «електричного шторму». Локальне вивільнення норадреналіну сприяє пошкодженню міокарда та підвищує схильність до ФШ. Бета-блокатори та блокада зірчастих гангліїв є ефективними стратегіями для зменшення аритмій, опосередкованих СНС [5, 8].

Балансування патологічних та захисних ефектів нейро-кардіальної осі. Нейрокардіальна вісь регулюється не лише центральною та периферичною нервовими системами, але й внутрішньостінковими серцевими гангліями, які відіграють ключову роль у локалізованому контролі серцевого ритму.

Дисфункція барорефлексу та аритмії: Порушена чутливість барорецепторного рефлексу (наприклад, при гіпертензії) знижує вегетативну адаптивність, що сприяє розвитку аритмій, зумовлених катехоламінами. Знижена функція барорефлексу також корелює зі зниженням варіабельності серцевого ритму (BCP), що пов'язано зі збільшенням смертності у пацієнтів із серцевою недостатністю [2].

Гангліонарні сплетення та аритмії Епікардіальні ганглії, розташовані в основах передсердь і шлуночків, можуть діяти як локальні симпатичні тригери. Пошкодження цих гангліїв (наприклад, під час інфаркту міокарда) може призвести до вегетативної дисрегуляції, збільшуючи ризик пізніх постінфарктних арит-

мій. Селективна абляція гангліозних сплетень вже досліджується як потенційний метод лікування ФП [5].

4. Сучасні підходи до модуляції вегетативної нервової системи (ВНС) при лікуванні аритмій

1) Фармакологічні методи впливу на вегетативну регуляцію серця спрямовані на зміну активності ВНС для контролю серцевого ритму та запобігання аритміям. Основні методи включають:

- Бета-блокатори: Зменшують вплив симпатичної нервової системи на серце, знижуючи частоту серцевих скорочень та збудливість міокарда.

- Антиаритмічні препарати: такі як аміодарон, діють на іонні канали, зменшуючи ймовірність аритмій.

2) Нейромодулюючі стратегії безпосередньо впливають на компоненти ВНС для контролю аритмій:

- Стимуляція блукаючого нерва: передбачає застосування електричних імпульсів до блукаючого нерва для посилення парасимпатичної активності, що може пригнічувати аритмії. Дослідження показали, що ця стимуляція може скоротити тривалість індукованої фібриляції передсердь [6, 14].

- Ренальна денервація: процедура, спрямована на зниження симпатичної активності шляхом абляції нервових закінчень у ниркових артеріях. Це може призвести до зниження артеріального тиску та зменшення серцевого навантаження, зменшуючи ризик аритмій [14].

- Гангліоблокатори: препарати, що пригнічують передачу нервових імпульсів у вегетативних гангліях, зменшуючи симпатичну стимуляцію серця та зменшуючи ймовірність аритмій [14].

Ці нейромодуляційні стратегії пропонують альтернативні або додаткові терапевтичні варіанти лікування аритмій, особливо у випадках, коли традицій-

ні фармакологічні засоби виявляються недостатньо ефективними [14]. Окрім інвазивних аналогів, таких як стимуляція блукаючого нерва та денервація нирок, кілька нещодавніх неінвазивних методів нейромодуляції представляють великий інтерес. Транскутанна стимуляція блукаючого нерва (тСБН) є однією з нових терапій, яка продемонструвала ефективність у зменшенні передсердних та шлуночкових аритмій шляхом периферичної стимуляції блукаючого нерва. Іншими новими методами є транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС), яка стимулює центральні вегетативні центри, та фототерапія, новий метод, який все ще досліджується. Ці методи забезпечують безпечніший та клінічно застосовніший метод вегетативної модуляції, особливо для пацієнтів з протипоказаннями до інвазивних процедур [23, 24, 25].

Висновки.

Вегетативна нервова система демонструє дихотомічну роль у серці, як модифікатор фізіологічного ритму та полегшувач аритмогенезу, коли порушений її симпатико-парасимпатичний баланс. Висока симпатична активність пов'язана з небезпечними для життя шлуночковими аритміями; з іншого боку, парасимпатичні механізми задіяні у фібриляції передсердь. Виявлення цих механізмів важливе для розробки ефективних терапевтичних стратегій. Хоча нейро-кардіальна вісь традиційно розглядається як захисна система, нові дані свідчать про те, що вона може стати ворогом за патологічних умов.

Перспективи подальших досліджень.

Необхідно провести подальші дослідження для вдосконалення таких втручань, а також для уточнення наших знань щодо аритмогенезу, індукованого ВНС. Чи буде ВНС зрештою другом чи ворогом, залежить від здатності ВНС підтримувати гомеостаз у динамічному серцево-судинному середовищі.

References / Література

1. Kalla M, Herring N, Paterson DJ. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Auton Neurosci*. 2016;199:29-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.08.016>.
2. Li YL. Stellate Ganglia and Cardiac Sympathetic Overactivation in Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13311. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113311>.
3. Gopinathannair R, Olshansky B, Chung MK, Gordon S, Joglar JA, Marcus GM, et al. Cardiac arrhythmias and autonomic dysfunction associated with COVID-19: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(21):e449-e465. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001290>.
4. Sridharan A, Bradfield JS, Shivkumar K, Ajjola OA. Autonomic nervous system and arrhythmias in structural heart disease. *Auton Neurosci*. 2022;243:103037. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103037>.
5. Ravina R, Virendra S, Zaved A, Abhishek J, Deepali J, Siddhartha KM. Autonomic neuronal modulations in cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies. *Physiol Behav*. 2024;279:114527. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114527>.
6. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-1515. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303772>.
7. Aksu T, Gupta D, Pauza DH. Anatomy and physiology of intrinsic cardiac autonomic nervous system: Da Vinci Anatomy Card #2. *JACC Case Rep*. 2021;3(4):625-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.02.018>.
8. Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Apostolaki NE, Melita H, Manolis AS. 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: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.04.011>.
9. Zhang M, Xu Y, Chen J, Qin C, Liu J, Guo D, et al. Beta3-adrenergic receptor activation alleviates cardiac dysfunction in cardiac hypertrophy by regulating oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3417242. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/3417242>.
10. Giannino G, Braia V, Griffith Brookles C, Giacobbe F, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. The Intrinsic Cardiac Nervous System: From Pathophysiology to Therapeutic Implications. *Biology (Basel)*. 2024;13(2):105. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology13020105>.
11. Gupta S, Gee MM, Newton AJH, Kuttippurathu L, Moss A, Tompkins JD, et al. Biophysical modelling of intrinsic cardiac nervous system neuronal electrophysiology based on single-cell transcriptomics. *J Physiol*. 2025;603(7):2119-2138. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP287595>.
12. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R, Jackman WM. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1-2):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.01.005>.
13. Lei Q, Jiang Z, Shao Y, Liu X, Li X. Stellate ganglion, inflammation, and arrhythmias: a new perspective on neuroimmune regulation. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1453127. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1453127>.
14. Stavrakis S, Kulkarni K, Singh JP, Katritsis DG, Armondas AA. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias: methods to assess treatment and outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(5):467-483. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.014>.
15. Pan S, Chang J, Liu L, Jia X. Neuroimmune Interactions and Neuroinflammation in Neurocritical Care. *Front Neurol*. 2023;14:1147426. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnimm.2023.1147426>.

16. Ajjola OA, Chatterjee NA, Gonzales MJ, Gornbein J, Liu K, Li D, et al. Coronary sinus neuropeptide Y levels and adverse outcomes in patients with stable chronic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2020;5(3):318-325. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4717>.
17. Li D, Liu Y, Li C, Zhou Z, Gao K, Bao H, et al. Spexin Diminishes Atrial Fibrillation Vulnerability by Acting on Galanin Receptors. *Circulation.* 2024;150(2):111-127. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067517>.
18. Ardell JL, Andresen MC, Armour JA, Billman GE, Foreman RD, Herring N, et al. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. *J Physiol.* 2016;594(14):3877-3909. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP271869>.
19. Lampert R, Chung EH, Ackerman MJ, Arroyo AR. 2024 HRS expert consensus statement on arrhythmias in the athlete: Evaluation, treatment, and return to play. *Heart Rhythm.* 2024;21(10):e151-e252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.05.018>.
20. Ostojic M, Ostojic M, Petrovic O, Nedeljkovic-Arsenovic O, Perone F, Banovic M, et al. Endurance sports and atrial fibrillation: a puzzling conundrum. *J Clin Med.* 2024;13(24):7691 DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13247691>.
21. Waldron NH, Fudim M, Ganesh A, Boortz-Marx RL, Patel CB, Sun AY, et al. Neuromodulation for the treatment of heart rhythm disorders. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;5:546-562. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.02.009>.
22. Tonko JB, Lambiase PD. The proarrhythmogenic role of autonomic and emerging neuromodulation approaches to prevent sudden death in cardiac ion channelopathies. *Cardiovasc Res.* 2024;120(2):114-131. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae009>.
23. Rast J, Sohinki D, Warner A. Non-invasive Neuromodulation of Arrhythmias. *Innovations in Cardiac Rhythm Management.* 2024;15(2):5757-5766. DOI: <https://doi.org/10.19102/icrm.2024.15022>.
24. Lai Y, Yu L, Jiang H. Autonomic neuromodulation for preventing and treating ventricular arrhythmias. *Front Physiol.* 2019;10:200. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00200>.
25. Olshansky B. Editorial commentary: The autonomic nervous system is our friend. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(5):303-304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.05.005>.

НЕЙРОГЕННІ СЕРЦЕВІ АРИТМІЇ – РОЛЬ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Ткаченко С. С., Родинський О. Г., Горова М. О.

Резюме. У роботі висвітлюється складна та багатогранна роль автономної нервової системи (АНС) у виникненні, прогресуванні та підтримці серцевих аритмій. Аналізуються сучасні уявлення про АНС не лише як адаптивну регуляторну систему, а й потенційне джерело аритмогенного впливу в умовах патології. Встановлено, що надмірна активація симпатичної частини АНС асоціюється зі шлуночковими аритміями та раптовою серцевою смертю, тоді як надлишковий парасимпатичний вплив спричиняє фібриляцію передсердь, синкопальні стани та інші порушення ритму. Особливу увагу приділено інтрамуральній нервовій системі серця, здатній автономно змінювати ритм у відповідь на ішемію, запалення чи стрес. Описано нейрональну пластичність, ремоделювання гангліїв, зміни в щільності рецепторів і нейромедіаторів, що створюють локальні аритмогенні субстрати. Розглянуто роль гліальних клітин у модуляції нейросерцевої провідності, а також значення нейро-імунного зв'язку, зокрема участь цитокінів, у зміні збудливості серцевих нейронів. Аналізуються дії основних нейромедіаторів – норадреналіну, ацетилхоліну, нейропептиду Y, галаніну – та їхній вплив на електрофізіологічні властивості міокарда. Значну увагу приділено клінічним проявам симпатичної та парасимпатичної гіперактивності, включаючи фібриляцію передсердь, шлуночкову тахікардію, синдром Бругада, синусові паузи, вагус-залежні аритмії у спортсменів тощо. Розглядаються як фармакологічні підходи (бета-блокатори, аміодарон), так і інвазивні методи нейромодуляції: стимуляція блукаючого нерва, блокада зірчастого ганглію, ниркова денервація. Також описано інноваційні неінвазивні технології, зокрема трансскірну стимуляцію блукаючого нерва, магнітну стимуляцію кори та фототерапію. Наголошується на тому, що АНС виконує як захисну, так і патогенну функцію залежно від контексту. Порушення симпатно-вагального балансу сприяє формуванню аритмій, що підтверджується у пацієнтів після COVID-19, при серцевій недостатності, ішемії, запальних захворюваннях серця. У підсумку підкреслюється необхідність глибокого розуміння дії АНС для точнішої діагностики, стратифікації ризику та персоналізованого вибору терапії при аритміях різного генезу.

Ключові слова: автономна нервова система, серцеві аритмії, симпатична гіперактивність, нейро-кардіальна вісь, нейромодуляція.

NEUROGENIC CARDIAC ARRHYTHMIAS - THE ROLE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

Tkachenko S. S., Rodynskyi O. G., Horova M. O.

Abstract. The paper highlights the complex and multifaceted role of the autonomic nervous system (ANS) in the onset, progression, and maintenance of cardiac arrhythmias. The current understanding of the ANS as not only an adaptive regulatory system but also a potential source of arrhythmogenic influence in pathological conditions is analyzed. It has been established that excessive activation of the sympathetic part of the ANS is associated with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death, while excessive parasympathetic influence causes atrial fibrillation, syncope, and other rhythm disturbances. Particular attention is paid to the intramural nervous system of the heart, which is capable of autonomously changing the rhythm in response to ischemia, inflammation, or stress. Neuronal plasticity, ganglion remodeling, and changes in the density of receptors and neurotransmitters that create local arrhythmogenic substrates are described. The role of glial cells in the modulation of neurocardiac conduction is considered, as well as the importance of neuro-immune communication, in particular the participation of cytokines, in changing the excitability of cardiac neurons. The actions of the main neurotransmitters – noradrenaline, acetylcholine, neuropeptide Y, galanin – and their influence on the electrophysiological properties of the myocardium are analyzed. Considerable attention is paid to the clinical manifestations of sympathetic and parasympathetic hyperactivity, including atrial fibrillation, ventricular tachycardia, Brugada syndrome, sinus pauses, vagus-dependent arrhythmias in athletes, etc. Both pharmacological approaches (beta-blockers, amiodarone) and invasive methods of neuromodulation are considered: vagus nerve stimulation, stellate ganglion blockade, renal denervation. Innovative non-invasive technologies are also described, including transcutaneous vagal stimulation, cortical magnetic stimulation, and phototherapy. It is emphasized that the ANS performs both a protective and pathogenic function depending on the context. Disruption of the sympatho-vagal balance contributes to the formation of arrhythmias, which is confirmed in patients after COVID-19, with heart failure, ischemia, and inflammatory heart

diseases. As a result, the need for a deep understanding of the action of the ANS is emphasized for more accurate diagnosis, risk stratification, and personalized therapy for arrhythmias of various genesis.

Key words: autonomic nervous system, cardiac arrhythmias, sympathetic overactivity, neuro-cardiac axis, neuromodulation.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Tkachenko S. S.: <https://orcid.org/0000-0002-8828-8349> ^{ABCDE}

Rodynskyi O. G.: <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104> ^{ADEF}

Horova M. O.: <https://orcid.org/0009-0008-6259-1439> ^{ABCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Tkachenko Serhii Serhiiovych / Ткаченко Сергій Сергійович

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine, 49044, Dnipro, 9 Vernadskoho str. / Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського 9

Tel.: +380950642471 / Тел.: +380950642471

E-mail: dr.Tkachenkoss@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 03.02.2025 / Стаття надійшла 03.02.2025 року

Accepted 28.04.2025 / Стаття прийнята до друку 28.04.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-2-177-121-129

UDC 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

Tkachenko S. S., Rodynskyi O. G., Reshetnikova Y. Yu.

MECHANISMS OF INTERRELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND DEVELOPMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

dr.Tkachenkoss@gmail.com

Polycystic ovary syndrome is becoming increasingly common nowadays, with one in ten women worldwide facing this problem. Detecting this endocrinopathy is considered a difficult task, but this field is currently undergoing intensive development due to the percentage increase in prevalence and the danger of development, as the disease provokes the appearance of concomitant pathologies, including infertility, metabolic syndrome, obesity, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, depression, obstructive sleep apnoea, endometrial cancer, etc. The aim of this study is to substantiate the influence of central and peripheral obesity on the onset of the disease. Adipose tissue secretes several biologically active substances – adipokines, for example, leptin, which has an inhibitory effect on insulin-induced ovarian steroidogenesis; adiponectin, which plays an essential role in the production of progesterone and oestrogen, ovulation and reduction of gonadotropin-releasing hormone secretion, including affects the secretion of luteinising hormone by the pituitary gland and triggers the secretion of oestradiol; chemerin, which can disrupt follicle-stimulating hormone-induced follicular steroidogenesis, and others. As we can see, tissue secretion has a direct impact on a woman's reproductive function. The lipid profile of adipose tissue can also change, affecting PCOS symptoms (primarily by acting on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis) and the further development of the pathology. Understanding these changes, as well as the relationship between excess weight and ovarian dysfunction, will allow for a comprehensive approach to the creation of screening programmes and treatment standards, as well as preventive measures for patients with polycystic ovary syndrome.

Key words: obesity, dyslipidemia, polycystic ovary syndrome, adipocytokines, insulin resistance.

Connection of the publication with planned research works.

The article is part of the research project “Compensatory and adaptive reactions of the central and peripheral nervous system in normal and pathological conditions”, state registration number 0123U100034.

Introduction.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrinopathy that occurs in women of reproductive age and is characterised by hyperandrogenism, poly-

cystic ovaries, chronic anovulation and metabolic abnormalities [1, 2].

A large questionnaire survey of 26,638 women showed that menstrual irregularities and anovulation correlated with overweight or obesity. In women with significant obesity, the frequency of menstrual disorders was 3.1 times higher than in women of normal weight [3].

PCOS is the leading cause of female reproductive and metabolic dysfunction, diagnosed in more than 1 in 10 women worldwide. However, despite its high