

©Т. А. Ковальчук

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В РОЗУМІННІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ СИНКОПЕ В ДІТЕЙ

Мета дослідження – провести аналіз сучасних наукових досягнень у галузі патофізіологічних механізмів розвитку синкопе.

Матеріали та методи. Для пошуку наукових досліджень використовували бази даних PubMed Medline і Scopus із застосуванням пошукових термінів «синкопе» та «етіологія»; «синкопе» та «патофізіологія»; «синкопе» та «механізми розвитку». У даний огляд літератури були включені 76 повнотекстових версій статей англійською мовою, опублікованих у період від січня 2013 р. до грудня 2022 р.

Результати дослідження та їх обговорення. Хоча причини гемодинамічних відмінностей між пацієнтами з синкопе та загальною популяцією наразі залишаються невідомими, описані ймовірні механізми розвитку некардіогенних синкопе у вигляді зниження об'єму циркулюючої крові, зростання венозного наповнення, аномальної нейроендокринної активації. Розглядається сучасне наукове розуміння ролі патологічного рефлексу Бецо́льда-Яриша у розвитку синкопе. Звертається увага на нові поняття – «фенотип низького артеріального тиску», яке вказує на сприйнятливості до розвитку вазовагальних синкопе та «схильність до гіпотензії» в контексті відповіді на проведення тілт-тесту. Описані механізми формування вазодепресії і кардіоінгібіції під час пасивного ортостазу та їх роль у патогенезі синкопе. Представлені докази щодо широкого спектра нейрогуморальних змін, пов'язаних із розвитком синкопе. Окрему роль відведено парадоксальній периферичній вазодилатації, яка може ініціювати невідповідну артеріальну гіпотензію під час синкопе. Описано ряд фактів, які є доказом генетичного підґрунтя розвитку непритомності. Все це обґрунтовує необхідність подальших досліджень для кращого розуміння усіх можливих патогенетичних механізмів синкопе, які дозволять покращити ефективність лікувально-профілактичних заходів із врахуванням патофізіологічних особливостей кожного окремого типу непритомності.

Висновки. Результати проведеного огляду літератури дають підстави стверджувати, що чимало таких факторів, як аномальний рефлекс Бецо́льда-Яриша, дисфункція вегетативної нервової системи, нейрогуморальні фактори тощо, певною мірою пояснюють механізми розвитку синкопе та залишають вікно можливостей у пошуку нових ефективних методів лікування й профілактики синкопе в дітей.

Ключові слова: вазовагальне синкопе; синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії; кардіогенне синкопе; етіологія; патофізіологічні механізми; діти.

T. A. Kovalchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

CURRENT ACHIEVEMENTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY MECHANISMS UNDERSTANDING OF SYNCOPE DEVELOPMENT IN CHILDREN

The aim of the study – to analyze modern scientific achievements in the field of pathophysiological mechanisms of the syncope development.

Materials and Methods. PubMed Medline and Scopus databases were used to search for scientific studies using the search terms "syncope" and "etiology"; "syncope" and "pathophysiology"; "syncope" and "mechanisms of development". 76 full-text English articles published between January 2013 and December 2022 were included in this literature review.

Results and Discussion. Although the reasons for hemodynamic differences between patients with syncope and the general population remain unknown, probable mechanisms of noncardiogenic syncope development in the form of a decrease in the blood circulating volume, an increase in venous filling, and abnormal neuroendocrine activation have been described. The current scientific understanding of the role of the pathological Bezold-Jarisch reflex in the development of syncope is considered. Attention is drawn to new concepts – "hypotensive phenotype", which indicates susceptibility to the development of vasovagal syncope and "susceptibility to hypotension" in the context of the response to the tilt test. The mechanisms of the formation of vasodepression and cardioinhibition during passive orthostasis and their role in the pathogenesis of syncope are described. Evidence is presented for a wide range of neurohumoral changes associated with the development of syncope. A separate role is assigned to paradoxical peripheral vasodilatation, which can initiate inappropriate arterial hypotension during syncope. A number of facts are described, which are proof of the genetic basis of the fainting development. The further research is needed for a better understanding of all possible pathogenetic mechanisms of syncope, which will allow to improve the effectiveness of treatment and prevention measures, taking into account the pathophysiological features of each individual type of fainting.

Conclusions. The results of the literature review provide grounds for asserting that many factors, such as the abnormal Bezold-Jarisch reflex, dysfunction of the autonomic nervous system, neurohumoral factors, etc., to some extent explain the mechanisms of syncope development and leave a window of opportunity in the search for new effective methods of treatment and prevention of syncope in children.

Key words: vasovagal syncope; syncope due to orthostatic hypotension; cardiogenic syncope; etiology; pathophysiological mechanisms; children.

ВСТУП. За останні два десятиліття було досягнуто суттєвого успіху в розумінні різних аспектів проблеми діагностики та лікування синкопе. Значна частина цього прогресу полягає у формуванні чітких критеріїв, які необхідні для встановлення синкопе. Перші рекомендації Європейської асоціації кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) щодо діагностики та лікування синкопе були опубліковані в 2001 році та в подальшому переглянуті у 2004, 2009 та 2018 рр. [1]. Останні визначають транзиторну втрату свідомості (ТВС) як стан реальної або очевидної втрати свідомості, що характеризується амнезією впродовж періоду без свідомості, відсутністю нормального рухового контролю, втратою чутливості та короткою тривалістю. Усі ТВС діляться на дві групи – ТВС внаслідок травми голови та ТВС нетравматичного походження. У свою чергу, нетравматичні ТВС розділяють на синкопе та несинкопальні ТВС – епілептичні судоми (тонічні, клонічні, тоніко-клонічні та атонічні), психогенні ТВС (психогенні псевдо-синкопе, психогенні неепілептичні стани) та інші такі рідкісні причини, як синдром хребетно-підключичного обкрадання, транзиторні ішемічні атаки у вертебро-базиллярній системі, субарахноїдальний крововилив, афективно-респіраторні напади [2, 3].

Станом на сьогодні дефініцію поняття синкопе визначають як ТВС, що виникає внаслідок церебральної гіперперфузії та характеризується швидким початком, короткою тривалістю та повним спонтанним відновленням [4]. Залежно від патогенетичних механізмів розвитку, синкопе диференціюють на три групи – рефлекторні синкопе (РС), синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії (СВОГ) та кардіогенні синкопе (КС). Дана класифікація синкопе є загальноприйнятною та такою, що визначена міжнародними протоколами діагностики та лікування Європейської асоціації кардіологів перегляду 2018 р. [1] й Американського коледжу кардіологів разом з Американською асоціацією серця 2017 р. розгляду [5]. Вона також передбачає новітні діагностичні критерії та інноваційні підходи у лікуванні синкопе, в основі яких лежать різні патофізіологічні механізми формування непритомності. Такий підхід закладає основи для персоналізованого лікування РС, СВОГ та КС, що характеризується індивідуальними особливостями ведення пацієнтів залежно від типу синкопе для запобігання майбутнім рецидивам.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – провести аналіз сучасних наукових досягнень у галузі патофізіологічних механізмів розвитку синкопе.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для пошуку наукових досліджень із обраної тематики використовували бази даних PubMed Medline і Scopus з використанням пошукових термінів «синкопе» та «етіологія»; «синкопе» та «патофізіологія»; «синкопе» та «механізми розвитку». У даний огляд літератури були включені повнотекстові версії статей англійською мовою, опублікованих у період від січня 2013 р. до грудня 2022 р. Результати літературного пошуку представлені на рисунку 1 у вигляді блок-схеми PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. В основі розвитку некардіогенних синкопе (НКС) лежить периферична вазодилатація внаслідок впливу певних провокувальних чинників, що призводить до транзиторної церебральної ішемії, розвитку ТВС та втрати балансу

тіла [6]. Тривале перебування дитини у положенні стоячи, спекотне середовище, емоційне навантаження або ж біль можуть спричинити депонування крові в периферичному венозному басейні, що призводить до недостатнього повернення крові та викликає рефлекс Бецьольда-Яриша. Він полягає у активації симпатичного імпульсу на тлі зниження тону блукаючого нерва та дозволяє забезпечити адекватний об'єм крові, яка повертається, і нормальне мозкове кровопостачання [7, 8]. У дітей із НКС зазвичай спостерігається підвищений рівень катехоламінів, що зумовлює надмірне скорочення серця та розвиток патологічного рефлексу Бецьольда-Яриша [9, 10]. Усі вище зазначені механізми сприяють активації барорецепторів задньої нижньої стінки лівого шлуночка і передачі нервових імпульсів до вазомоторного центру, супроводжуються зниженням симпатичних імпульсів і посиленням вагусних впливів та, як наслідок, зниженням артеріального тиску, відносною синусовою брадикардією, пароксизмальною атріовентрикулярною блокадою і/або зупинкою синусового вузла, недостатнім мозковим кровопостачанням із розвитком синкопе [11, 12].

У рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів 2018 р. було введено поняття «фенотип низького АТ», яке вказувало на сприйнятливості до розвитку вазовагальних синкопе (ВС) [1]. Ця концепція ґрунтувалася виключно на клінічному досвіді і не була науково доведена. Багатокогортне перехресне дослідження M. Brignole et al. спростувало дану теорію і показало інший гемодинамічний профіль пацієнтів із РС порівняно з загальною популяцією, що характеризувався нижчим систолічним артеріальним тиском, вищими показниками діастолічного артеріального тиску і частоти серцевих скорочень [13]. Такі гемодинамічні особливості свідчать про знижений венозний відтік і ударний об'єм серця у пацієнтів із РС, що зумовлює компенсаторне підвищення частоти серцевих скорочень і судинного опору. Цей гемодинамічний патерн формує крихкий серцево-судинний гомеостаз, що характеризується прихованою схильністю до розвитку синкопе, якому протидіє хронічна активація компенсаторних механізмів зі збереженням перфузії внутрішніх органів [14]. Причини цих гемодинамічних відмінностей між пацієнтами з непритомністю та загальною популяцією наразі залишаються невідомими, хоча були зроблені припущення, які пояснюють роль наступних механізмів у розвитку НКС: (1) знижений об'єм циркулюючої крові; (2) зростання венозного наповнення; (3) аномальна нейроендокринна активація [15–17].

«Фенотип низького АТ» може бути пов'язаний з іншою новою концепцією розвитку синкопе — «схильність до гіпотензії» в контексті виконання тілт-тесту [18]. Хоча негативний результат тілт-тесту не підтверджує і не спростовує діагноз ВС [19, 20], все ж означає тенденцію до артеріальної гіпотензії, яка проявляється у вертикальному положенні. Теорія припускає, що будь-яка схильність до гіпотонії може активуватися у вертикальному положенні та призвести до розвитку синкопе.

Індивідуальні гемодинамічні особливості не тільки визначають схильність до РС, але і впливають на тілт-відповідь. Так, тілт-позитивні пацієнти мають нижчі показники систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску і частоти серцевих скорочень порівняно з тілт-негативними пацієнтами та аналогічними

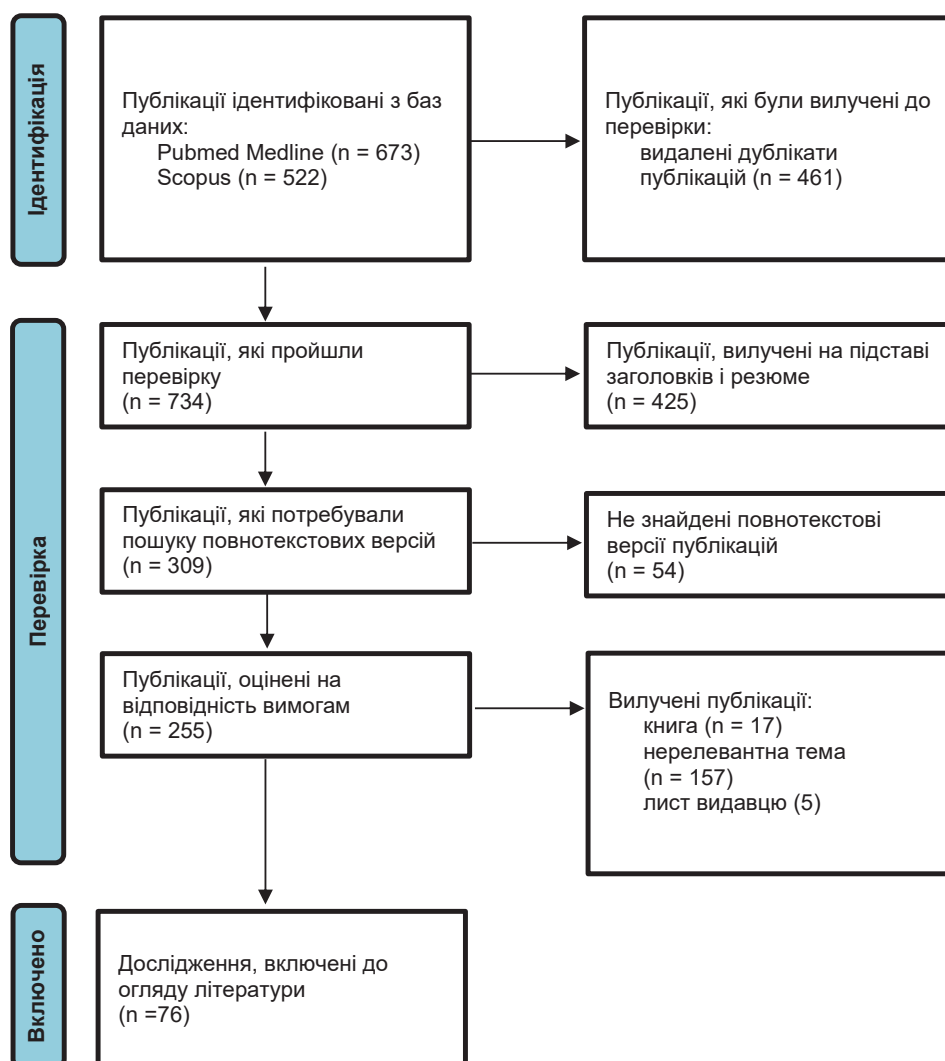


Рис. 1. Блок-схема PRISMA процесу відбору наукових публікацій з теми дослідження.

симптомами незалежно від віку і статі. Отримані результати свідчать про порушену здатність компенсувати низький систолічний артеріальний тиск, що проявляється зниженням діастолічного артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Низький систолічний артеріальний тиск у спокої (≤ 128 мм рт. ст.) та відсутність артеріальної гіпертензії були ідентифіковані як незалежні предиктори тілт-позитивності. Таким чином, сприйнятливість до РС пов'язана з гемодинамічним резервом, який знижується при низькому артеріальному тиску [14, 21].

Падіння артеріального тиску під час НКС традиційно відносять до вазодепресії (зниження тонуусу симпатичних артерій і периферичного опору судин) і кардіоінгібіції (вагусний вплив на синусовий і атріовентрикулярний вузли, що призводить до асистолії) [22]. Нещодавнє дослідження van Dijk et al. [23] пропонує інший механізм розвитку ВС, при якому зменшення ударного об'єму є основним чинником падіння артеріального тиску, а судинний опір виконує лише другорядну роль. Зменшення ударного об'єму, ймовірно, пояснюється венозним накопиченням, яке не компенсується підвищенням частоти серцевих скорочень. В подальшому внаслідок недостатнього підвищення

частоти серцевих скорочень виникає кардіоінгібіція, яка супроводжується повторним падінням артеріального тиску в гемодинамічному каскаді РС.

Ретельний аналіз безперервних записів артеріального тиску під час ортостатичного стресу дозволяє розділити послідовність гемодинамічних подій, що призводять до ВС, на 4 фази: (1) рання стабілізація; (2) нестабільність кровообігу (раннє пресинкопе); (3) термінальна гіпотензія (пізнє пресинкопе) і синкопе; (4) відновлення [24].

Існують суттєві вікові відмінності між індивідуумами щодо тривалості фаз і гемодинамічних механізмів, які відповідають за прогресуючу артеріальну гіпотензію. Так, у дітей та молодих людей 1-ша й 2-га фази розвитку ВС характеризується постуральною тахікардією та недостатнім збільшення системного судинного опору протягом першої хвилини ортостазу [11, 25]. Надмірне підвищення частоти серцевих скорочень опосередковується активацією барорефлексу через кардіовагальну зупинку у відповідь на прогресуюче зниження об'єму циркулюючої крові та тимчасову втрату здатності до вазоконстрикції й є свідченням ваготонії у молодих людей у стані спокою [26].

Поширеність вазодепресії прогресивно зростає з віком, тоді як процеси кардіоінгібіції демонструють протилежне – зменшуються з віком та мають тенденцію до припинення у 50 років. Дана особливість зумовлена віковими змінами у вегетативному контролі серцево-судинної системи, включаючи зниження активності барорецепторів, зменшення чутливості серця до бета-адренергічної стимуляції та зменшення вагусних впливів на серце, що робить людей старшого віку більш схильними до розвитку вазодепресивного механізму ВС [27].

НКС традиційно класифікують з огляду на їх етіологію та особливості клінічного перебігу, виокремлюючи РС (ВС, ситуаційні синкопе, синдром каротидного синуса, не класичні форми) або вегетативну недостатність (СВОГ), тоді як первинні КС зазвичай проявляються браді- або тахіаритміями [1]. Нещодавні досягнення в розумінні патофізіології синкопе заклали основу для нової класифікації, яка може бути корисною для визначення ефективних стратегій запобігання їх рецидиву. Відповідно до домінування основного гемодинамічного механізму, НКС класифікують на гіпотензивний та брадикардичний фенотипи [28].

Брадикардичний фенотип включає схильність до кардіоінгібіції, а також непритомність пов'язану з ідіопатичною пароксизмальною атріовентрикулярною блокадою та низьким рівнем аденозину в плазмі. Кардіоінгібіція зазвичай не присутня у пацієнтів з ортостатичною гіпотензією, хоча вегетативна недостатність може асоціюватися з вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи, хронотропною недостатністю та зниженням варіабельності серцевого ритму [29]. Крім того, пізня ортостатична гіпотензія може спровокувати кардіоінгібіторний тип вазовагального рефлексу [30]. У деяких пацієнтів гіпотензивний та брадикардичний фенотипи можуть співіснувати разом і значно ускладнити особливості перебігу хвороби і тактику лікування [31].

Клінічні прояви ідіопатичної пароксизмальної атріовентрикулярної блокади не відрізняються від інших КС або ВС з кардіоінгібіторним компонентом, при яких продромальний період дуже короткий або відсутній. Було припущено, що пацієнти з низьким базальним рівнем аденозину демонструють гіперафінність рецепторів A2 атріовентрикулярного та, меншою мірою, синусового вузла, а тимчасове вивільнення аденозину може бути достатнім для блокування провідності в цих вузлах, що пояснює раптову атріовентрикулярну блокаду і/або синусову паузу. Таким чином, низький рівень аденозину в плазмі крові гіпотетично відіграє ключову роль у патогенезі синкопе без продромальних станів у пацієнтів із нормальною анатомією серця та електрокардіограмою [32, 33].

Вивчення патофізіологічних механізмів розвитку синкопе часто-густо породжує більше запитань, ніж відповідей, і цьому сприяють ряд причин. Два процеси, парасимпатична активація та симпатичне гальмування, пов'язані між собою, але не обов'язково є супутніми чи однаковими для кожного епізоду непритомності [34]. Продромальний період, який часто передуює розвитку НКС, може виникнути ще до початку симптомів брадикардії або артеріальної гіпотензії, що ймовірно зумовлено ранніми змінами вегетативної активації та серцевої скоротливості перед непритомністю [35]. Вазовагальний рефлекс може проявлятися різними патофізіологічними механізмами, і

кожна людина має свій унікальний відбиток цих фізіологічних порушень [12]. Крім того, одні й ті самі подразники не завжди ініціюють епізоди ВС, навіть у осіб, у яких синкопе раніше виникало за подібних обставин [36]. Яким би не був механізм синкопе, він є складним, різним у молодих і літніх людей, відбувається поетапно, часто з суперечливими фізіологічними змінами організму та спонтанним їх вирішенням.

Існує ряд доказів щодо широкого спектра нейрогуморальних змін, пов'язаних із розвитком синкопе. Так, R. Kohno et al. реєстрували підвищені рівні адреналіну та співвідношення адреналіну/норадреналіну на початку тілт-тесту, які були пов'язані з вкороченням часу розвитку ВС [37]. Результати дослідження Torabi P. et al. серед дорослих дають підстави вважати, що старший вік, вищі рівні артеріального тиску і проадреномедуліну пов'язані з пізнішою появою ВС під час виконання тілт-тесту, тоді як зростання індукованого нахилом вивільнення епінефрину та вазопресину корелює з вкороченням часу до моменту розвитку непритомності [38]. Wagoner A. L. et al. встановили, що діти з ортостатичною непереносимістю та патологічною відповіддю на тілт-тест мали нижчі показники систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску, а також вищі рівні вазопресину, катехоламінів і ангіотензину-II під час нахилу порівняно з респондентами з ортостатичною непереносимістю та нормальною реакцією на тілт-тест. До того ж, автори виявили вищі показники норадреналіну серед дітей із синдромом постуральної ортостатичної тахікардії, вазопресину у пацієнтів із ортостатичною непереносимістю та синкопе, а також альдостерону в суб'єктах із ортостатичною непереносимістю [39].

Таким чином, спровоковане тестом нахилу синкопе чітко асоціюється з підвищенням рівня циркулюючих катехоламінів ще до розвитку артеріальної гіпотензії. Однак, причинно-наслідкові взаємозв'язки між адреналін/норадреналіном та розвитком непритомності досі залишаються не з'ясованими. Одна з початкових концепцій полягала в тому, що адреналін/норадреналін посилює скорочення лівого шлуночка і в такий спосіб стимулює аферентну передачу сигналів механорецепторів стінки міокарда з подальшим рефлексорним зниженням частоти серцевих скорочень і артеріального тиску. Проте цей патофізіологічний механізм не отримав широкого наукового визнання, враховуючи наявність повторних епізодів ВС після трансплантації серця. Потенційно інші несерцеві артеріальні рецептори можуть функціонувати паралельно, зберігаючи таким чином модифіковану версію базової теорії [37, 40].

Активация барорецепторів під час рефлексу Бецоля-Яриша супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та вивільненням вазопресину гіпофізом. Це призводить до реабсорбції натрію та води нирками, збільшення об'єму плазми та артеріальної вазоконстрикції через рецептор ангіотензину-II 1-го типу та V1 рецептори в артеріальних кровоносних судинах. У нормі адекватна відповідь збільшує частоту серцевих скорочень на 10–15 ударів за хвилину, підтримує систолічний артеріальний тиск і підвищує діастолічний артеріальний тиск приблизно на 10 мм рт. ст. [38]. У звіті D. Nilsson et al. було показано, що рівень вазопресину плазми вищий у пацієнтів, які спонтанно знепритомніли під час тілт-тесту,

порівняно з тими, хто знепритомнів після стимуляції нітрогліцерином [41]. Torabi P. et al. вивчали нейроендокринні порушення у пацієнтів із ранньою та пізньою ортостатичною гіпотензією, асоційованою з синкопе, та виявили високі показники С-кінцевого попередника аргінін-вазопресину у положенні лежачи і стоячи у групі класичної ортостатичної гіпотензії, тоді як норадреналіну у положенні стоячи у групі пізньої ортостатичної гіпотензії. Після 3-ї хвилини тілт-тесту підвищення адреналіну і С-кінцевого попередника аргінін-вазопресину було вищим у пацієнтів із класичною ортостатичною гіпотензією, а показник норадреналіну зростав лише у хворих із пізньою ортостатичною гіпотензією [42].

Копептин (глікозильований пептид з 39 амінокислот) є С-кінцевим сегментом пептиду попередника аргініну-вазопресину, який складається з двох інших фрагментів, вазопресину та нейрофізину-2. Основними фізіологічними функціями аргінін-вазопресину є рідинний і осмотичний баланс, серцево-судинний гомеостаз і регуляція ендокринної реакції на стрес [43]. В одному із досліджень серед 72 пацієнтів із ВС P. Flevari et al. встановили, що концентрація копептину у плазмі крові підвищується під час тілт-тесту не лише у пацієнтів із позитивною відповіддю, але й у пацієнтів із синкопе в анамнезі та негативним результатом тесту [44]. За даними M. Lindenberger et al. рівень копептину також був підвищений у групі жінок із повторними ВС у стані спокою та зростав на фоні прогресування негативного тиску в нижній частині тіла [45].

Підсумовуючи усе вище зазначене слід відмітити, що рівні аргінін-вазопресину у стані спокою не є маркером схильності до розвитку синкопе, оскільки вони достовірно не відрізняються у групах схильних до ВС пацієнтів і здорових людей. Отже, підвищення аргінін-вазопресину під час непритомності є радше реакцією організму на серйозну системну гіпотензію, аніж окремим патологіологічним механізмом розвитку синкопе.

Окремі дослідження також звертали увагу на можливу роль ендотеліну-1 в розвитку синкопе. Так, V. Hamrefors et al. встановили, що пацієнти з асистолічним типом ВС молодші 40 років і мають нижчі рівні ендотеліну-1 та адренотеліну в положенні лежачи порівняно з пацієнтами з іншими формами ВС, негативним тестом нахилу та здоровими особами [46]. Fedorowski A. et al. зауважили, що підвищений рівень ендотеліну-1 свідчить про СВОГ, тоді як низький показник є маркером ВС [47]. Отримані результати дозволяють припустити, що зменшення ендотеліну-1 опосередкованої вазоконстрикції, може підвищувати сприйнятливості організму до розвитку ВС.

Однак в іншому дослідженні різниці між рівнями циркулюючого ендотеліну-1 і копептину в плазмі серед здорових дорослих, а також пацієнтів із ВС та судомами не реєстрували [48]. Lazurova Z. et al. довели потенційну роль варіантів гена ендотеліну-1 (EDN1) rs5370 у регуляції вегетативної нервової діяльності та патогенезі ВС. Хоча жодного взаємозв'язку між поліморфізмом EDN1 rs5370 і рецептора ендотеліну А (EDNRA) rs5333 та позитивною відповіддю на тілт-тест різних гемодинамічних типів ВС виявлено не було, наявність генотипів GT або TT у локусі rs5370 EDN1 чітко асоціювалася з порушеннями ВСР [49].

Badertscher P. et al. вивчали роль чотирьох прогормонів у нейрогуморальному патогенезі кардіогенних

синкопе – середньорегіонального фрагменту натрійуретичного пептиду про-А-типу (MR-proANP), С-кінцевого проендотеліну-1, копептину та середньорегіонального проадренотеліну. Плазмові концентрації усіх чотирьох прогормонів були підвищені у пацієнтів із КС порівняно з іншими хворими у відділенні невідкладної медичної допомоги. Автори також запропонували алгоритм для виключення КС, який пов'язує рівень MR-proANP <77 пмоль/л з ймовірністю перебування у відділенні невідкладної медичної допомоги <20 % [50].

В одному з досліджень рівні серцевого тропоніну та N-кінцевого натрійуретичного пептиду про-В-типу (NT-proBNP) були суттєво вищими у пацієнтів, які мали КС, а використання обох біомаркерів в оцінці рекомендацій з дослідження синкопе (Evaluation of Guidelines in Syncope Study, EGSYS) значно покращило ефективність діагностики КС [51]. Thiruganasambandamoorthy V. et al. підтвердили, що концентрації NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів, які перебували у відділенні невідкладної медичної допомоги з приводу синкопе, були суттєво підвищеними, однак даний біомаркер не додає важливої інформації до шкали Канадської оцінки ризику синкопе (Canadian Syncope Risk Score, CSRS). Автори пропонують не використовувати NT-proBNP для прогнозування синкопе у щоденній практиці у відділеннях невідкладної медичної допомоги [52].

Галанін є іншим біологічно активним нейропептидом, який завдяки широкому поширенню в нервовій та ендокринній системах бере участь у різноманітних фізіологічних функціях, включно регуляцію гормонів і вивільнення нейромедіаторів, антиноцицептивну активність, депресію та гомеостаз сну/неспання [53]. Plasek J. et al. довели, що галанінергічна система залучена у патофізіологічні механізми розвитку ВС та припустили, що зростання рівня галаніну під час проведення тесту нахилу можна вважати маркером рецидиву синкопе [54].

Сучасні наукові досягнення підтверджують роль периферичних біогенних амінів та їх метаболітів у розвитку дисфункцій ВНС у дорослих [55]. Raziq H. et al. виявили підвищений рівень серотоніну в сироватці крові пацієнтів із СВОГ та пояснили його біологічні впливи на розвиток синкопе здатністю викликати вазодилатацію, зменшувати венозне повернення до серця, знижувати регуляцію рецепторів, які викликають вазоконстрикцію [56]. Ще одним підтвердженням ймовірної ролі серотоніну в розвитку синкопе є дослідження авторів Sheldon R. et al., які виявили зв'язок ВС із 3 генами, залученими до передачі сигналів серотоніну та сподіваються, що це допоможе пролити світло у кращому розумінні патогенетичного підґрунтя розвитку синкопе в майбутньому [57]. Butler I. J. et al. описали різного ступеня тяжкості дефект церебральних біогенних амінів, зокрема дофаміну та серотоніну, у понад двох третин дітей із ВС [58].

Незважаючи на важливе розуміння, яке було отримано у ході вивчення низки нейрогормональних агентів, багато механізмів їх впливу на розвиток синкопе залишаються нез'ясованими. Зокрема, є незрозумілим, чому сприйнятливості до синкопе відрізняється між індивідуумами, змінюється з віком і не завжди залежить від генетичних, нейрогенних чи гормональних відмінностей. Хоча й існують обґрунтовані докази того, що ряд нейрогормонів впливає на особливості перебігу непритомності, їх пряма

чи опосередкована роль у розвитку синкопе досі дискутується. Крім того, залишається невирішеним питання використання поглибленого розуміння нейрогуморальних ефектів у профілактиці синкопе в дітей [40].

В останні роки все більше досліджень присвячено методам оцінки прогнозу ортостатичної непереносимості за допомогою біомаркерів, серед яких потоково-опосередкована вазодилатація, фракція викиду та фракційне вкорочення лівого шлуночка, гемодинамічні зміни під час тілт-тесту, індексу маси тіла, екскреція натрію із сечею, середньорегіональний проадреномедулін (MR-proADM) і швидкість утворення сірководню (H₂S) в еритроцитах, які є відносно не дорогими, інформативними та легкими у використанні методиками [59]. Li H. et al. довели, що вихідний рівень MR-proADM у плазмі має значення для прогнозування тривалості виживання дітей зі синдромом постуральної ортостатичної тахікардії, які отримували лікування мідодриною гідрохлоридом [60]. Також було показано, що швидкість утворення сірководню в еритроцитах є вищою у дітей із синдромом постуральної ортостатичної тахікардії порівняно з контрольною групою та може слугувати корисним предиктором терапевтичної відповіді на терапію мідодриною гідрохлоридом [61]. У дітей із ВС теж реєстрували підвищену швидкість утворення сірководню в еритроцитах, при чому ці зміни були більше притаманні вазоінгібіторному, ніж кардіоінгібіторному чи змішаному типам ВС [62].

Підвищення опосередкованої потоком дилатації у дітей із НКС було підтвержене багатьма дослідженнями [63]. Парадоксальна периферична вазодилатація, спричинена ендотеліальною дисфункцією, також може відігравати важливу роль у невідповідній АГ під час ВС. Гіперактивність ендотелію внаслідок посиленої регуляції синтази оксиду азоту призводить до глибокої вазодилатації, набагато сильшої, ніж вазодилатація, спричинена адренергічною стимуляцією у відповідь на ортостатичний стрес. Дослідження показали значно вищу опосередковану потоком дилатацію і вищу концентрацію оксиду азоту у плазмі людей із вазовагальним рефлексом [64]. Пацієнти з ВС демонструють зниження рівня судинозвужувального пептиду ендотеліну-1 під час ортостатичного стресу [65]. Негативний тиск нижньої частини тіла активує фібриноліз, подібний до кровотечі, але не змінює скринінгові тести коагуляції, такі як протромбіновий час і активований частковий тромбoplastиновий час, призводить до збільшення кількості тромбоцитів та гемоконцентрації [64].

Нейропептид Y є іншим біологічно активним пептидом, який відіграє одну з ключових ролей у регуляції АТ, а також скоротливості міокарда та тісно пов'язаний з патогенезом ВС [66]. Liao Y. et al. досліджували базові рівні нейропептиду Y у плазмі дітей із ВС у положенні лежачи та встановили їх низькі показники порівняно з контрольною групою. На думку авторів низькі рівні нейропептиду Y можуть відігравати роль у патогенезі ВС шляхом збільшення загального периферичного судинного опору та зниження серцевого викиду під час ортостатичної регуляції [67].

Прийнято вважати, що аденілатциклаза через синтез циклічного аденозинмонофосфату суттєво впливає на ско-

рочення гладкої мускулатури судин і в такий спосіб може брати участь у розвитку синкопе. Так, T. Komiyama et al. показали суттєву різницю в активності аденілатциклази між пацієнтами з ВС і здоровими добровольцями у стані спокою та під час тілт-тесту й запропонували використовувати цей показник для оцінки високого ризику розвитку синкопе у здорових людей [68]. Hasegawa M. et al. припустили, що зростання систолічного артеріального тиску та активності аденілатциклази в спокої викликають непритомність у пацієнтів із вазодепресивним типом ВС [69].

Досить цікавими і несподіваними з позиції розуміння патогенезу синкопе виявилися дослідження кишкової мікробіоти за допомогою секвенування гена 16S rRNA у дітей із ВС [70]. На сімейному рівні відносна кількість *Ruminococcus* була значно вищою у групі ВС порівняно з контролем та була пов'язана з кількістю епізодів непритомності, а також низькими систолічним і діастолічним артеріальним тиском, падінням середнього та діастолічного артеріального тиску при позитивному тілт-тесті. Автори припустили, що кишкова мікробіота асоціюється з клінічними симптомами та гемодинамікою ВС і є свідченням її ролі у розвитку синкопе.

На сьогодні описано ряд мутацій в генах, які ведуть до розвитку КС [71, 72]. Хоча і встановлено ряд фактів, які є доказом генетичного підґрунтя НКС, існують лише поодинокі дослідження з вивчення поліморфізму генів, асоційованих з непритомністю. Так, епізоди ВС широко розповсюджені у деяких сім'ях, а діти, у яких один з батьків втрачав свідомість, частіше непритомніють, ніж ті, у кого немає батьків з анамнезом синкопе. Наявність двох непритомних батьків або непритомного близнюка у сім'ї ще більше підвищує ймовірність розвитку ВС [73]. Описані поліморфізми деяких генів, які асоціюються із позитивною відповіддю на тілт-тест у пацієнтів із ВС [74].

Близнюкові методи дослідження, загальногеномні дослідження асоціацій та дослідження варіацій числа копій генів свідчать про наявність окремих локусів у геномі, які асоціюються з ВС, хоча конкретні гени, шляхи та білки досі невідомі [73, 75]. Найкращими доказами взаємозв'язку генних мутацій та синкопе на сьогодні є роль центральних сигнальних генів, що включають серотонін і допамін [76]. На жаль, дослідження поліморфізму генів, асоційованих з ВС, до сьогодні ще не пролили світло на розуміння патофізіології синкопе.

ВИСНОВОК. Результати проведеного огляду літератури дають можливість стверджувати, що чимало таких факторів, як аномальний рефлекс Бецольда-Яриша, дисфункція вегетативної нервової системи, нейрогуморальні фактори тощо, певною мірою пояснюють механізми розвитку синкопе та залишають вікно можливостей у пошуку нових ефективних методів лікування й профілактики синкопе у дітей.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Необхідні подальші дослідження для кращого розуміння усіх можливих патогенетичних механізмів розвитку синкопе у дитячому віці, які дозволять покращити ефективність лікувально-профілактичних заходів із врахуванням патофізіологічних особливостей кожного окремого типу непритомності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole, A. Moya, F. J. de Lange [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – No. 39 (21). – P. 1883–1948.
2. Silva M. Transient loss of consciousness assessment in a University Hospital: From diagnosis to prognosis / M. Silva, A. Godinho, J. Freitas // *Porto biomedical journal*. – 2016. – No. 1 (3). – P. 118–123.
3. Loss of Consciousness in the Young Child / J. Villafane, J. R. Miller, J. Glickstein [et al.] // *Pediatric cardiology*. – 2021. – No. 42 (2). – P. 234–254.
4. Bassetti C. L. Transient loss of consciousness and syncope / C. L. Bassetti // *Handbook of clinical neurology*. – 2014. – No. 119. – P. 169–191.
5. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / W. K. Shen, R. S. Sheldon, D. G. Benditt [et al.] // *Circulation*. – 2017. – No. 136 (5). – P. e60–e122.
6. Head-up tilt test provokes dynamic alterations in total peripheral resistance and cardiac output in children with vasovagal syncope / H. Li, Y. Liao, Z. Han [et al.] // *Acta paediatrica*. – 2018. – No. 107 (10). – P. 1786–1791.
7. Li H. X. Advance in the understanding of vasovagal syncope in children and adolescents / H. X. Li, L. Gao, Y. Yuan // *World journal of pediatrics: WJP*. – 2021. – No. 17 (1). – P. 58–62.
8. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations / N. Magkas, C. Tsioufis, C. Thomopoulos [et al.] // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. – 2019. – No. 21 (5). – P. 546–554.
9. Sympathetic mechanisms in an animal model of vasovagal syncope / W. He, X. Wang, S. Liu [et al.] // *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. – 2018. – No. 28 (3). – P. 333–340.
10. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): A critical assessment / B. Olshansky, D. Cannon, A. Fedorowski [et al.] // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2020. – No. 63 (3). – P. 263–270.
11. Mechanisms of Vasovagal Syncope in the Young: Reduced Systemic Vascular Resistance Versus Reduced Cardiac Output / J. M. Stewart, M. S. Medow, R. Sutton [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – No. 6 (1). – P. e004417.
12. Gopinathannair R. Pacing for Vasovagal Syncope / R. Gopinathannair, B. C. Salgado, B. Olshansky // *Arrhythmia & electrophysiology review*. – 2018. – No. 7 (2). – P. 95–102.
13. Low-blood pressure phenotype underpins the tendency to reflex syncope / M. Brignole, G. Rivasi, R. Sutton [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2021. – No. 39 (7). – P. 1319–1325.
14. Syncope: new solutions for an old problem / G. Rivasi, A. Ungar, A. Moya [et al.] // *Kardiologia polska*. – 2021. – No. 79 (10). – P. 1068–1078.
15. Orthostatic Changes in Hemodynamics and Cardiovascular Biomarkers in Dysautonomic Patients / D. Nilsson, R. Sutton, W. Tas [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – No. 10 (6). – P. e0128962.
16. Lindenberger M. Slower lower limb blood pooling in young women with orthostatic intolerance / M. Lindenberger, T. Länne // *Experimental physiology*. – 2015. – No. 100 (1). – P. 2–11.
17. Reduced venous compliance: an important determinant for orthostatic intolerance in women with vasovagal syncope / J. Skoog, M. Lindenberger, M. Ekman [et al.] // *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2016. – No. 310 (3). – P. R253–R261.
18. Sutton R. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis / R. Sutton, M. Brignole // *European Heart Journal*. – 2014. – No. 35 (33). – P. 2211–2212.
19. Kulkarni N. Abolish the Tilt Table Test for the Workup of Syncope! / N. Kulkarni, P. Mody, B. D. Levine // *Circulation*. – 2020. – No. 141 (5). – P. 335–337.
20. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN) / R. D. Thijs, M. Brignole, C. Falup-Pecurariu [et al.] // *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. – 2021. – No. 31 (3). – P. 369–384.
21. Underlying hemodynamic differences are associated with responses to tilt testing / A. Fedorowski, G. Rivasi, P. Torabi [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – No. 11 (1). – P. 17894.
22. Cardiac output and vasodilation in the vasovagal response: An analysis of the classic papers / W. Wieling, D. L. Jardine, F. J. de Lange [et al.] // *Heart rhythm*. – 2016. – No. 13 (3). – P. 798–805.
23. Novel Methods for Quantification of Vasodepression and Cardioinhibition During Tilt-Induced Vasovagal Syncope / J. G. van Dijk, M. Ghariq, F. I. Kerkhof [et al.] // *Circulation research*. – 2020. – No. 127 (5). – P. e126–e138.
24. The pathophysiology of the vasovagal response / D. L. Jardine, W. Wieling, M. Brignole [et al.] // *Heart rhythm*. – 2018. – No. 15 (6). – P. 921–929.
25. Disruption of phase synchronization between blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in postural vasovagal syncope / C. E. Schwartz, E. Lambert, M. S. Medow, J. M. Stewart // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2013. – No. 305 (8). – P. H1238–H1245.
26. Cardiac output and sympathetic vasoconstrictor responses during upright tilt to presyncope in healthy humans / Q. Fu, B. Verheyden, W. Wieling, B. D. Levine // *The Journal of physiology*. – 2012. – No. 590 (8). – P. 1839–1848.
27. Age Is a Predictor for the Syncope Recurrence in Elderly Vasovagal Syncope Patients With a Positive Head-Up Tilt Test / Y. Guo, X. Chen, T. Zeng [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – No. 8. – P. 667171.
28. Brignole M. New insights in diagnostics and therapies in syncope: a novel approach to non-cardiac syncope / M. Brignole, G. Rivasi // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2021. – No. 107 (11). – P. 864–873.
29. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review / R. Freeman, A. R. Abuzinadah, C. Gibbons [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – No. 72 (11). – P. 1294–1309.
30. Fedorowski A. Delayed orthostatic hypotension and vasovagal syncope: a diagnostic dilemma / A. Fedorowski, V. K. van Wijnen, W. Wieling // *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. – 2017. – No. 27 (4). – P. 289–291.
31. Age-related tilt test responses in patients with suspected reflex syncope / G. Rivasi, P. Torabi, G. Secco [et al.] // *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. – 2021. – No. 23 (7). – P. 1100–1105.

32. Adenosine, Adenosine Receptors and Neurohumoral Syncope: From Molecular Basis to Personalized Treatment / R. Guieu, C. Degioanni, J. Fromonot [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – No. 10 (5). – P. 1127.
33. Sutton R. The role of adenosine in syncope / R. Sutton // *International journal of cardiology*. – 2022. – No. 365. – P. 47–48.
34. Olshansky B. Vasovagal Syncope: To Pace or Not to Pace / B. Olshansky // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – No. 70 (14). – P. 1729–1731.
35. Loss of Consciousness in the Young Child / J. Villafane, J. R. Miller, J. Glickstein [et al.] // *Pediatric cardiology*. – 2021. – No. 42 (2). – P. 234–254.
36. Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope / G. Vaddadi, M. D. Esler, T. Dawood, E. Lambert // *European heart journal*. – 2010. – No. 31 (16). – P. 2027–2033.
37. Greater early epinephrine rise with head-up posture: A marker of increased syncope susceptibility in vasovagal fainters / R. Kohno, B. L. S. Detloff, L. Y. Chen [et al.] // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2019. – No. 30 (3). – P. 289–296.
38. Impact of Cardiovascular Neurohormones on Onset of Vasovagal Syncope Induced by Head-up Tilt / P. Torabi, F. Ricci, V. Hamrefors [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – No. 8 (12). – P. e012559.
39. Distinct neurohumoral biomarker profiles in children with hemodynamically defined orthostatic intolerance may predict treatment options / A. L. Wagoner, H. A. Shaltout, J. E. Fortunato, D. I. Diz // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2016. – No. 310 (3). – P. H416–H425.
40. Neurohormones in the Pathophysiology of Vasovagal Syncope in Adults / D. G. Benditt, J. G. van Dijk, D. Krishnappa [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2020. – No. 7. – P. 76.
41. Spontaneous vs nitroglycerin-induced vasovagal reflex on head-up tilt: Are there neuroendocrine differences? / D. Nilsson, R. Sutton, O. Melander, A. Fedorowski // *Heart rhythm*. – 2016. – No. 13 (8). – P. 1674–1678.
42. Classical and Delayed Orthostatic Hypotension in Patients With Unexplained Syncope and Severe Orthostatic Intolerance / P. Torabi, F. Ricci, V. Hamrefors [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2020. – No. 7. – P. 21.
43. Copeptin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiovascular Diseases / D. Mu, J. Cheng, L. Qiu, X. Cheng // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – No. 9. – P. 901990.
44. Copeptin levels in patients with vasovagal syncope / P. Flevari, D. Leftheriotis, C. Kroupis [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2017. – No. 230. – P. 642–645.
45. Cardiovascular biomarkers and echocardiographic findings at rest and during graded hypovolemic stress in women with recurrent vasovagal syncope / M. Lindenberger, A. Fedorowski, O. Melander [et al.] // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2019. – No. 30 (12). – P. 2936–2943.
46. Low Adrenomedullin and Endothelin-1 Predict Cardioinhibitory Response During Vasovagal Reflex in Adults Over 40 Years of Age / V. Hamrefors, D. Nilsson, O. Melander [et al.] // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. – 2017. – No. 10 (10). – P. e005585.
47. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncope attacks: the SYSTEMA cohort / A. Fedorowski, P. Burri, J. Struck [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2013. – No. 273 (4). – P. 359–367.
48. Assessment of endothelin and copeptin as biomarkers for vasovagal syncope / A. Rash, M. McRae, J. Fatehi [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2016. – No. 46 (2). – P. 141–145.
49. Lazurova Z. Association of polymorphisms in endothelin-1 and endothelin receptor genes with vasovagal syncope / Z. Lazurova, V. Habalova, P. Mitro // *Physiological research*. – 2022. – No. 71 (1). – P. 93–101.
50. Prohormones in the Early Diagnosis of Cardiac Syncope / P. Badertscher, T. Nestelberger, J. du Fay de Lavallaz [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – No. 6 (12). – P. e006592.
51. Diagnostic value of cardiac troponin I and N-terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in cardiac syncope / Y. Liang, X. Li, G. Tse [et al.] // *Current research in physiology*. – 2021. – No. 4. – P. 24–28.
52. Does N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Improve the Risk Stratification of Emergency Department Patients With Syncope? / V. Thiruganasambandamoorthy, A. D. McRae, B. H. Rowe [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2020. – No. 172 (10). – P. 648–655.
53. Structural insights into galanin receptor signaling / W. Jiang, S. Zheng // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2022. – No. 119 (21). – P. e2121465119.
54. The role of adrenomedullin and galanin in recurrent vasovagal syncope: a case control study / J. Plasek, V. Doupal, J. Furstova [et al.] // *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. – 2013. – No. 157 (2). – P. 162–167.
55. Serotonin Transporter Imaging in Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease / K. L. Chou, P. Dayalu, R. A. Koeppe [et al.] // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2022. – No. 37 (11). – P. 2301–2307.
56. Association of serotonin levels in patients of vasovagal syncope and postural tachycardia syndrome / H. Raziq, H. Fayyaz, R. Azhar [et al.] // *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2021. – No. 71 (8). – P. 1963–1966.
57. Genetic Association Study in Multigenerational Kindreds With Vasovagal Syncope: Evidence for Involvement of Sex-Specific Serotonin Signaling / R. Sheldon, M. S. Rose, D. Ritchie [et al.] // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. – 2019. – No. 12 (1). – P. e006884.
58. Biogenic amine metabolism in juvenile neurocardiogenic syncope with dysautonomia / I. J. Butler, J. E. Lankford, S. S. Hashmi, M. T. Numan // *Annals of clinical and translational neurology*. – 2014. – No. 1 (4). – P. 251–257.
59. Prognostic Value of Biomarkers in Children and Adolescents With Orthostatic Intolerance / H. Yan, S. Wang, H. Cai [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2021. – No. 9. – P. 752123.
60. Predictive value of baseline plasma midregional fragment of pro-adrenomedullin level on long-term outcome of postural tachycardia syndrome children treated with midodrine hydrochloride / H. Li, F. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. – 2015. – No. 43 (6). – P. 507–510.
61. Postural orthostatic tachycardia syndrome with increased erythrocytic hydrogen sulfide and response to midodrine hydrochloride / J. Yang, J. Zhao, S. Du [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2013. – No. 163 (4). – P. 1169–1173.
62. Erythrocytic hydrogen sulfide production is increased in children with vasovagal syncope / J. Yang, H. Li, T. Ochs [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2015. – No. 166 (4). – P. 965–969.
63. Whole-Blood MicroRNA Sequence Profiling and Identification of Specific miR-21 for Adolescents With Postural Tachycardia Syndrome / J. Lin, J. Shen, J. Liu [et al.] // *Frontiers in neuroscience*. – 2022. – No. 16. – P. 920477.

64. Pietrucha A. Z. Endothelial function in vasovagal syncope / A. Z. Pietrucha // Expert review of cardiovascular therapy. – 2014. – No. 12 (12). – P. 1387–1389.

65. Low Adrenomedullin and Endothelin-1 Predict Cardioinhibitory Response During Vasovagal Reflex in Adults Over 40 Years of Age / V. Hamrefors, D. Nilsson, O. Melander [et al.] // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2017. – No. 10 (10). – e005585.

66. Shende P. Physiological and Therapeutic Roles of Neuropeptide Y on Biological Functions / P. Shende, D. Desai // Advances in experimental medicine and biology. – 2020. – No. 1237. – P. 37–47.

67. Plasma Neuropeptide Y Levels in Vasovagal Syncope in Children / Y. Liao, W. R. Xu, H. X. Li [et al.] // Chinese medical journal. – 2017. – No. 130 (23). – P. 2778–2784.

68. Neurally mediated syncope diagnosis based on adenylyate cyclase activity in Japanese patients / T. Komiyama, E. Nagata, T. Hashida [et al.] // PloS One. – 2019. – No. 14 (4). – e0214733.

69. Diagnosis and prevention of the vasodepressor type of neurally mediated syncope in Japanese patients / M. Hasegawa, T. Komiyama, K. Ayabe // PloS One. – 2021. – No. 16 (6). – e0251450.

70. Gut microbiota analysis and its significance in vasovagal syncope in children / W. Bai, S. Chen, C. S. Tang [et al.] // Chinese medical journal. – 2019. – No. 132 (4). – P. 411–419.

71. SCN5A gene mutations and the risk of ventricular fibrillation and syncope in Brugada syndrome patients: A meta-analysis / S. B. Raharjo, R. Maulana, I. Maghfirah [et al.] // Journal of arrhythmia. – 2018. – No. 34 (5). – P. 473–477.

72. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective / E. Wallace, L. Howard, M. Liu [et al.] // Pediatric cardiology. – 2019. – No. 40 (7). – P. 1419–1430.

73. Sheldon R. S. Genetic markers of vasovagal syncope / R. S. Sheldon, B. Gerull // Autonomic neuroscience: basic & clinical. – 2021. – No. 235. – 102871.

74. Polymorphisms in B-Adrenergic Receptors Are Associated with Increased Risk to Have a Positive Head-Up Tilt Table Test in Patients with Vasovagal Syncope / M. F. Márquez, J. M. Fragoso, D. Pérez-Pérez [et al.] // Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. – 2019. – No. 71 (2). – P. 124–132.

75. The role of Beta-1 receptor gene polymorphism in Beta-Blocker therapy for vasovagal syncope / A. Atici, M. Rasih-Sonsoz, H. Ali-Barman [et al.] // Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. – 2020. – No. 72 (5). – DOI: 10.24875/RIC.20003319.

76. Genetic Association Study in Multigenerational Kindreds With Vasovagal Syncope: Evidence for Involvement of Sex-Specific Serotonin Signaling / R. Sheldon, M. S. Rose, D. Ritchie [et al.] // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2019. – No. 12 (1). – e006884.

REFERENCES

1. Brignole, M., Moya, A., de Lange, F.J., Deharo, J.C., Elliott, P.M., Fanciulli, A., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, 39(21), 1883-1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037.

2. Silva, M., Godinho, A., & Freitas, J. (2016). Transient loss of consciousness assessment in a University Hospital: From diagnosis to prognosis. *Porto Biomedical Journal*, 1(3), 118-123. DOI: 10.1016/j.pbj.2016.07.001.

3. Villafane, J., Miller, J.R., Glickstein, J., Johnson, J.N., Wagner, J., Snyder, C.S., ... Chowdhury, D. (2021). Loss of Consciousness in the Young Child. *Pediatric Cardiology*, 42(2), 234-254. DOI: 10.1007/s00246-020-02498-6.

4. Bassetti, C.L. (2014). Transient loss of consciousness and syncope. *Handbook of Clinical Neurology*, 119, 169-191. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00013-8.

5. Shen, W.K., Sheldon, R.S., Benditt, D.G., Cohen, M., Forman, D.E., Goldberger, Z.D., ... Yancy, C.W. (2017). 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 136(5), e60-e122. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000499.

6. Li, H., Liao, Y., Han, Z., Wang, Y., Liu, P., Zhang, C., ... Jin, H. (2018). Head-up tilt test provokes dynamic alterations in total peripheral resistance and cardiac output in children with vasovagal syncope. *Acta Paediatrica*, 107(10), 1786-1791. DOI: 10.1111/apa.14342.

7. Li, H.X., Gao, L., & Yuan, Y. (2021). Advance in the understanding of vasovagal syncope in children and adolescents. *World Journal of Pediatrics: WJP*, 17(1), 58-62. DOI: 10.1007/s12519-020-00367-z.

8. Magkas, N., Tsioufis, C., Thomopoulos, C., Dilaveris, P., Georgiopoulos, G., Sanidas, E., Papademetriou, V., & Tousoulis, D. (2019). Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 21(5), 546-554. DOI: 10.1111/jch.13521.

9. He, W., Wang, X., Liu, S., Yu, X., Lu, Z., Ma, R., ... Jiang, H. (2018). Sympathetic mechanisms in an animal model of vasovagal syncope. *Clinical Autonomic Research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 28(3), 333-340. DOI: 10.1007/s10286-018-0503-5.

10. Olshansky, B., Cannon, D., Fedorowski, A., Stewart, J., Gibbons, C., Sutton, R., & Benditt, D.G. (2020). Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): A critical assessment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 63(3), 263-270. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.010.

11. Stewart, J.M., Medow, M.S., Sutton, R., Visintainer, P., Jardine, D.L., & Wieling, W. (2017). Mechanisms of Vasovagal Syncope in the Young: Reduced Systemic Vascular Resistance Versus Reduced Cardiac Output. *Journal of the American Heart Association*, 6(1). DOI: 10.1161/JAHA.116.004417.

12. Gopinathannair, R., Salgado, B.C., & Olshansky, B. (2018). Pacing for Vasovagal Syncope. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 7(2), 95-102. DOI: 10.15420/aer.2018.22.2.

13. Brignole, M., Rivasi, G., Sutton, R., Kenny, R.A., Morillo, C.A., Sheldon, R., ... Fedorowski, A. (2021). Low-blood pressure phenotype underpins the tendency to reflex syncope. *Journal of Hypertension*, 39(7), 1319-1325. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002800.

14. Rivasi, G., Ungar, A., Moya, A., Brignole, M., Sutton, R., & Fedorowski, A. (2021). Syncope: new solutions for an old problem. *Kardiologia Polska*, 79(10), 1068-1078. DOI: 10.33963/KP.a2021.0138.

15. Nilsson, D., Sutton, R., Tas, W., Burri, P., Melander, O., & Fedorowski, A. (2015). Orthostatic Changes in Hemodynamics and Cardiovascular Biomarkers in Dysautonomic Patients. *PLoS One*, 10(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0128962.
16. Lindenberger, M., & Länne, T. (2015). Slower lower limb blood pooling in young women with orthostatic intolerance. *Experimental Physiology*, 100(1), 2-11. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.082867.
17. Skoog, J., Lindenberger, M., Ekman, M., Holmberg, B., Zachrisson, H., & Länne, T. (2016). Reduced venous compliance: an important determinant for orthostatic intolerance in women with vasovagal syncope. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 310(3), R253-R261. DOI: 10.1152/ajpregu.00362.2015.
18. Sutton, R., & Brignole, M. (2014). Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *European Heart Journal*, 35(33), 2211-2212. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu255.
19. Kulkarni, N., Mody, P., & Levine, B.D. (2020). Abolish the Tilt Table Test for the Workup of Syncope! *Circulation*, 141(5), 335-337. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043259.
20. Thijs, R.D., Brignole, M., Falup-Pecurariu, C., Fanciulli, A., Freeman, R., Guaraldi, P., ... Van Dijk, J.G. (2021). Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Clinical Autonomic Research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 31(3), 369-384. DOI: 10.1007/s10286-020-00738-6.
21. Fedorowski, A., Rivasi, G., Torabi, P., Johansson, M., Rafanelli, M., & Parati, G. (2021). Underlying hemodynamic differences are associated with responses to tilt testing. *Scientific Reports*, 11(1), 17894. DOI: 10.1038/s41598-021-97503-0.
22. Wieling, W., Jardine, D.L., de Lange, F.J., Brignole, M., Nielsen, H. B., Stewart, J., & Sutton, R. (2016). Cardiac output and vasodilation in the vasovagal response: An analysis of the classic papers. *Heart Rhythm*, 13(3), 798-805. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.11.023.
23. van Dijk, J.G., Ghariq, M., Kerkhof, F.I., Reijntjes, R., van Houwelingen, M.J., van Rossum, I.A., ..., Benditt, D.G. (2020). Novel Methods for Quantification of Vasodepression and Cardioinhibition During Tilt-Induced Vasovagal Syncope. *Circulation Research*, 127(5), e126-e138. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316662.
24. Jardine, D.L., Wieling, W., Brignole, M., Lenders, J.W.M., Sutton, R., & Stewart, J. (2018). The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm*, 15(6), 921-929. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.12.013.
25. Schwartz, C.E., Lambert, E., Medow, M.S., & Stewart, J.M. (2013). Disruption of phase synchronization between blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in postural vasovagal syncope. *American journal of physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 305(8), H1238-H1245. DOI: 10.1152/ajpheart.00415.2013.
26. Fu, Q., Verheyden, B., Wieling, W., & Levine, B.D. (2012). Cardiac output and sympathetic vasoconstrictor responses during upright tilt to presyncope in healthy humans. *The Journal of Physiology*, 590(8), 1839-1848. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.224998.
27. Guo, Y., Chen, X., Zeng, T., Wang, L., & Cen, L. (2021). Age Is a Predictor for the Syncope Recurrence in Elderly Vasovagal Syncope Patients With a Positive Head-Up Tilt Test. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. DOI: 10.3389/fcvm.2021.667171.
28. Brignole, M., & Rivasi, G. (2021). New insights in diagnostics and therapies in syncope: a novel approach to non-cardiac syncope. *Heart (British Cardiac Society)*, 107(11), 864-873. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318261.
29. Freeman, R., Abuzinadah, A.R., Gibbons, C., Jones, P., Miglis, M.G., & Sinn, D.I. (2018). Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(11), 1294-1309. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.079.
30. Fedorowski, A., van Wijnen, V.K., & Wieling, W. (2017). Delayed orthostatic hypotension and vasovagal syncope: a diagnostic dilemma. *Clinical Autonomic Research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 27(4), 289-291. DOI: 10.1007/s10286-017-0424-8.
31. Rivasi, G., Torabi, P., Secco, G., Ungar, A., Sutton, R., Brignole, M., & Fedorowski, A. (2021). Age-related tilt test responses in patients with suspected reflex syncope. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 23(7), 1100-1105. DOI: 10.1093/europace/euab024.
32. Guieu, R., Degioanni, C., Fromonot, J., De Maria, L., Ruf, J., Deharo, J. C., & Brignole, M. (2022). Adenosine, Adenosine Receptors and Neurohumoral Syncope: From Molecular Basis to Personalized Treatment. *Biomedicines*, 10(5), 1127. DOI: 10.3390/biomedicines10051127.
33. Sutton, R. (2022). The role of adenosine in syncope. *International Journal of Cardiology*, 365, 47-48. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.036.
34. Olshansky, B. (2017). Vasovagal Syncope: To Pace or Not to Pace. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14), 1729-1731. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.025.
35. Villafane, J., Miller, J.R., Glickstein, J., Johnson, J.N., Wagner, J., Snyder, C.S., ... Chowdhury, D. (2021). Loss of Consciousness in the Young Child. *Pediatric cardiology*, 42(2), 234-254. DOI: 10.1007/s00246-020-02498-6.
36. Vaddadi, G., Esler, M.D., Dawood, T., & Lambert, E. (2010). Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope. *European Heart Journal*, 31(16), 2027-2033. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq071.
37. Kohno, R., Detloff, B.L.S., Chen, L.Y., Norby, F.L., & Benditt, D.G. (2019). Greater early epinephrine rise with head-up posture: A marker of increased syncope susceptibility in vasovagal fainters. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 30(3), 289-296. DOI: 10.1111/jce.13792.
38. Torabi, P., Ricci, F., Hamrefors, V., Melander, O., Sutton, R., Benditt, D. G., & Fedorowski, A. (2019). Impact of Cardiovascular Neurohormones on Onset of Vasovagal Syncope Induced by Head-up Tilt. *Journal of the American Heart Association*, 8(12). DOI: 10.1161/JAHA.119.012559.
39. Wagoner, A.L., Shaltout, H.A., Fortunato, J.E., & Diz, D.I. (2016). Distinct neurohumoral biomarker profiles in children with hemodynamically defined orthostatic intolerance may predict treatment options. *American journal of physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 310(3), H416-H425. DOI: 10.1152/ajpheart.00583.2015.
40. Benditt, D.G., van Dijk, J.G., Krishnappa, D., Adkisson, W.O., & Sakaguchi, S. (2020). Neurohormones in the Pathophysiology of Vasovagal Syncope in Adults. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 76. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00076.
41. Nilsson, D., Sutton, R., Melander, O., & Fedorowski, A. (2016). Spontaneous vs nitroglycerin-induced vasovagal reflex on head-up tilt: Are there neuroendocrine differences?. *Heart Rhythm*, 13(8), 1674-1678. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.03.018.

42. Torabi, P., Ricci, F., Hamrefors, V., Sutton, R., & Fedorowski, A. (2020). Classical and Delayed Orthostatic Hypotension in Patients With Unexplained Syncope and Severe Orthostatic Intolerance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 21. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00021.
43. Mu, D., Cheng, J., Qiu, L., & Cheng, X. (2022). Copeptin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. DOI: 10.3389/fcvm.2022.901990.
44. Flevari, P., Leftheriotis, D., Kroupis, C., Antonakos, G., Lekakis, J., & Dima, K. (2017). Copeptin levels in patients with vasovagal syncope. *International Journal of Cardiology*, 230, 642-645. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.014.
45. Lindenberger, M., Fedorowski, A., Melander, O., Gallo, W., Engvall, J., & Skoog, J. (2019). Cardiovascular biomarkers and echocardiographic findings at rest and during graded hypovolemic stress in women with recurrent vasovagal syncope. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 30(12), 2936-2943. DOI: 10.1111/jce.14207.
46. Hamrefors, V., Nilsson, D., Melander, O., Sutton, R., & Fedorowski, A. (2017). Low Adrenomedullin and Endothelin-1 Predict Cardioinhibitory Response During Vasovagal Reflex in Adults Over 40 Years of Age. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(10). DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005585.
47. Fedorowski, A., Burri, P., Struck, J., Juul-Möller, S., & Melander, O. (2013). Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncopal attacks: the SYSTEMA cohort. *Journal of Internal Medicine*, 273(4), 359-367. DOI: 10.1111/joim.12043.
48. Rash, A., McRae, M., Fatehi, J., Richie, D., Solbiati, M., Pillay, N., ... Sheldon, R. (2016). Assessment of endothelin and copeptin as biomarkers for vasovagal syncope. *European Journal of Clinical Investigation*, 46(2), 141-145. DOI: 10.1111/eci.12576.
49. Lazurova, Z., Habalova, V., & Mitro, P. (2022). Association of polymorphisms in endothelin-1 and endothelin receptor a genes with vasovagal syncope. *Physiological Research*, 71(1), 93-101. DOI: 10.33549/physiolres.934689.
50. Badertscher, P., Nestelberger, T., de Lavallaz, J.D.F., Than, M., Morawiec, B., Kaweckı, D., ... Mueller, C. (2017). Prohormones in the Early Diagnosis of Cardiac Syncope. *Journal of the American Heart Association*, 6(12). DOI: 10.1161/JAHA.117.006592.
51. Liang, Y., Li, X., Tse, G., Li, G., Liu, W., & Liu, T. (2021). Diagnostic value of cardiac troponin I and N-terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in cardiac syncope. *Current Research in Physiology*, 4, 24-28. DOI: 10.1016/j.crphys.2021.01.003.
52. Thiruganasambandamoorthy, V., McRae, A.D., Rowe, B.H., Sivilotti, M.L.A., Mukarram, M., Nemnom, M.J., ... Taljaard, M. (2020). Does N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Improve the Risk Stratification of Emergency Department Patients With Syncope? *Annals of Internal Medicine*, 172(10), 648-655. DOI: 10.7326/M19-3515.
53. Jiang, W., & Zheng, S. (2022). Structural insights into galanin receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(21). DOI: 10.1073/pnas.2121465119.
54. Plasek, J., Doupal, J., Furstova, J., Furst, T., Safarcik, K., Krnacova, A., ... Taborisky, V. (2013). The role of adrenomedullin and galanin in recurrent vasovagal syncope: a case control study. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 157(2), 162-167. DOI: 10.5507/bp.2011.061.
55. Chou, K.L., Dayalu, P., Koeppe, R.A., Gilman, S., Spears, C.C., Albin, R.L., & Kotagal, V. (2022). Serotonin Transporter Imaging in Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *Movement Disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 37(11), 2301-2307. DOI: 10.1002/mds.29220.
56. Raziq, H., Fayyaz, H., Azhar, R., Hayyat, A., & Waqas, S. (2021). Association of serotonin levels in patients of vasovagal syncope and postural tachycardia syndrome. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 71(8), 1963-1966. DOI: 10.47391/JPMA.053.
57. Sheldon, R., Rose, M.S., Ritchie, D., Martens, K., Maxey, C., Jagers, ... Gerull, B. (2019). Genetic Association Study in Multigenerational Kindreds With Vasovagal Syncope: Evidence for Involvement of Sex-Specific Serotonin Signaling. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(1). DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006884.
58. Butler, I.J., Lankford, J.E., Hashmi, S.S., & Numan, M.T. (2014). Biogenic amine metabolism in juvenile neurocardiogenic syncope with dysautonomia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(4), 251-257. DOI: 10.1002/acn3.49.
59. Yan, H., Wang, S., Cai, H., Zhang, J., Liu, P., Wang, Y., ... Wang, C. (2021). Prognostic Value of Biomarkers in Children and Adolescents With Orthostatic Intolerance. *Frontiers in Pediatrics*, 9. DOI: 10.3389/fped.2021.752123.
60. Li, H., Zhang, F., Wang, Y., Liu, P., Zhang, C., Feng, X., ... Jin, H. (2015). Predictive value of baseline plasma midregional fragment of pro-adrenomedullin level on long-term outcome of postural tachycardia syndrome children treated with midodrine hydrochloride. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 43(6), 507-510.
61. Yang, J., Zhao, J., Du, S., Liu, D., Fu, C., ... Jin, H. (2013). Postural orthostatic tachycardia syndrome with increased erythrocytic hydrogen sulfide and response to midodrine hydrochloride. *The Journal of Pediatrics*, 163(4), 1169-1173.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.04.039.
62. Yang, J., Li, H., Ochs, T., Zhao, J., Zhang, Q., Du, S., ... Jin, H. (2015). Erythrocytic hydrogen sulfide production is increased in children with vasovagal syncope. *The Journal of Pediatrics*, 166(4), 965-969. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.021.
63. Lin, J., Shen, J., Liu, J., Cheng, W., Li, L., & Jiao, F. (2022). Whole-Blood MicroRNA Sequence Profiling and Identification of Specific miR-21 for Adolescents With Postural Tachycardia Syndrome. *Frontiers in Neuroscience*, 16. DOI: 10.3389/fnins.2022.920477.
64. Pietrucha, A.Z. (2014). Endothelial function in vasovagal syncope. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 12(12), 1387-1389. DOI: 10.1586/14779072.2014.982095.
65. Hamrefors, V., Nilsson, D., Melander, O., Sutton, R., & Fedorowski, A. (2017). Low Adrenomedullin and Endothelin-1 Predict Cardioinhibitory Response During Vasovagal Reflex in Adults Over 40 Years of Age. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(10). DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005585.
66. Shende, P., & Desai, D. (2020). Physiological and Therapeutic Roles of Neuropeptide Y on Biological Functions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1237, 37-47. DOI: 10.1007/5584_2019_427.
67. Liao, Y., Xu, W.R., Li, H.X., Tang, C.S., Jin, H.F., & Du, J.B. (2017). Plasma Neuropeptide Y Levels in Vasovagal Syncope in Children. *Chinese Medical Journal*, 130(23), 2778-2784. DOI: 10.4103/0366-6999.219157.
68. Komiyama, T., Nagata, E., Hashida, T., Sakama, S., Ayabe, K., Kamiguchi, H., ... Kobayashi, H. (2019). Neurally mediated syncope diagnosis based on adenylate cyclase activity in Japanese patients. *PLoS One*, 14(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0214733.
69. Hasegawa, M., Komiyama, T., Ayabe, K., Sakama, S., Sakai, T., Lee, K.H., ... Ikari, Y. (2021). Diagnosis and prevention

of the vasodepressor type of neurally mediated syncope in Japanese patients. *PLoS One*, 16(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0251450.

70. Bai, W., Chen, S., Tang, C.S., Qi, J.G., Cui, Q.H., Xu, M., ... Jin, H.F. (2019). Gut microbiota analysis and its significance in vasovagal syncope in children. *Chinese Medical Journal*, 132(4), 411-419. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000086.

71. Raharjo, S.B., Maulana, R., Maghfirah, I., Alzahra, F., Putrinarita, A.D., Hanafy, D.A., & Yuniadi, Y. (2018). SCN5A gene mutations and the risk of ventricular fibrillation and syncope in Brugada syndrome patients: A meta-analysis. *Journal of Arrhythmia*, 34(5), 473-477. DOI: 10.1002/joa3.12097.

72. Wallace, E., Howard, L., Liu, M., O'Brien, T., Ward, D., Shen, S., & Prendiville, T. (2019). Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatric Cardiology*, 40(7), 1419-1430. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x.

73. Sheldon, R.S., & Gerull, B. (2021). Genetic markers of vasovagal syncope. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, 235. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102871.

74. Márquez, M.F., Fragoso, J.M., Pérez-Pérez, D., Cázares-Campos, I., Totomoch-Serra, A., Gómez-Flores, J.R., & Vargas-Alarcón, G. (2019). Polymorphisms in B-Adrenergic Receptors Are Associated with Increased Risk to Have a Positive Head-Up Tilt Table Test in Patients with Vasovagal Syncope. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 71(2), 124-132. DOI: 10.24875/RIC.18002734.

75. Atici, A., Rasih-Sonsoz, M., Ali-Barman, H., Durmaz, E., Demirkiran, A., Gulsen, K., ... Kaya Bilge, A. (2020). The role of Beta-1 receptor gene polymorphism in Beta-Blocker therapy for vasovagal syncope. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 72(5). DOI: 10.24875/RIC.20003319.

76. Sheldon, R., Rose, M.S., Ritchie, D., Martens, K., Maxey, C., Jagers, J., ... Gerull, B. (2019). Genetic Association Study in Multigenerational Kindreds With Vasovagal Syncope: Evidence for Involvement of Sex-Specific Serotonin Signaling. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(1). DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006884.

Отримано 01.02.2023

Прийнято до друку 03.03.2023

Електронна адреса для листування: tetianakovalchuk@gmail.com