



Проблемы и перспективы изучения вегетативной регуляции при депрессиях

О.С. Антипова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России

Цель обзора: анализ основных методологических проблем и выделение направлений научного поиска в исследованиях вегетативной регуляции при депрессиях.

Основные положения. В современной научной литературе, посвященной вегетологическим исследованиям при депрессиях, наиболее распространены и систематизированы работы, выполненные с использованием метода анализа вариабельности сердечного ритма. В статье обсуждаются результаты этих работ и перспективы таких исследований. Показано, что опора только на операциональные диагностические критерии современных классификаций может затруднять внедрение результатов подобных исследований в клиническую практику.

Заключение. Вегетологические исследования помогут уточнить представления о пато- и саногенезе различных клинических вариантов депрессий, оптимизировать терапевтические и реабилитационные стратегии.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, вариабельность сердечного ритма, депрессия, антидепрессанты.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Антипова О.С. Проблемы и перспективы изучения вегетативной регуляции при депрессиях // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 42–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-42-46



Challenges and Prospects for Research on Autonomic Regulation in Depression

O.S. Antipova

Moscow Psychiatric Research Institute, a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Russian Ministry of Health; 3 Poteshnaya St., Bldg. 10, Moscow, Russian Federation 107076

Objective of the Review: To analyze the main methodological problems and identify areas for exploration in scientific research on autonomic regulation in depression.

Key Points: The most common and systematic studies in the current scientific literature on autonomic regulation in depression are those using analysis of heart rate variability. This paper discusses the results of these studies and the prospects they open up. The authors show that focusing solely on the operational diagnostic criteria used in current classifications may make it difficult to incorporate the results of such studies in clinical practice.

Conclusion: Studies of autonomic regulation will help in better understanding the pathogenesis and sanogenesis of various clinical types of depression, and in optimizing therapeutic and rehabilitation strategies.

Keywords: autonomic regulation, heart rate variability, depression, antidepressants.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Antipova O.S. Challenges and Prospects for Research on Autonomic Regulation in Depression. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 42–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-42-46

Обзор имеет целью анализ основных методологических проблем и выделение направлений научного поиска в исследованиях вегетативной регуляции при депрессиях.

Оценка вегетативной регуляции традиционна для изучения пато- и саногенеза эндогенных (эндогенноморфных¹) депрессий [1]. Вегетативные расстройства выявляются на всех этапах развития депрессивной фазы: от продрома и манифестации до стабилизации и редукции.

Клинико-описательные исследования в этой области в основном посвящены тяжелым меланхолическим депрессиям с депрессивной «триадой», витализацией аффекта,

суточным ритмом настроения и активности, идеями малоценности и самообвинения [2–5]. Однако помимо тяжелых меланхолических депрессий существует множество клинических форм², при которых тоскливый аффект представлен в большей или меньшей мере, доминируют апатические либо тревожные проявления, а эндогенноморфные признаки могут отличаться синдромальной незавершенностью. В плане клинической и инструментальной оценки вегетативной регуляции данные состояния изучены значительно хуже.

Операциональные диагностические критерии, предложенные в современных классификациях болезней, снижают возможности внедрения результатов вегетологических

Антипова Ольга Сергеевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 6133-1330. E-mail: olgaant77@gmail.com

¹ Под эндогенноморфными депрессиями понимаются депрессии, соответствующие по феноменологическим и динамическим критериям традиционному пониманию эндогенных циркулярных депрессий [1]. — Примеч. авт.

² Как правило, это клинические формы умеренной либо умеренной — переходной к тяжелой степени. — Примеч. авт.

исследований в клиническую практику [1]. В этих критериях смешиваются понятия «меланхолической» и «эндогенорморфной» депрессии. Кроме того, использование такой размытой нозографической категории, как «большое депрессивное расстройство» (англ. major depressive disorder, MDD), не позволяет дать четкое представление о вегетативных расстройствах при различных клинических формах заболевания.

Вслед за В.П. Протопоповым [2] клиницисты, как правило, придерживаются мнения, что вегетативный дисбаланс при депрессиях характеризуется симпатикотонией. Однако современные исследования подвергают это представление значительному пересмотру и уточнению [1, 5–7].

В клинической картине депрессивного эпизода может наблюдаться преобладание как симпатического, так и парасимпатического тонууса либо амблитония [1, 5, 6]. Развитие того или иного варианта зависит от множества факторов: тяжести депрессии, выраженности эндогенорморфных черт, наличия или отсутствия тенденции к затяжному течению и терапевтической резистентности, количества предшествующих аффективных фаз, типа течения аффективного расстройства, конституционально-типологических особенностей пациента, проводимой терапии.

Исследования вегетативной дисрегуляции в динамике депрессивной фазы на разных стадиях ее развития имеют, по-видимому, наибольшую научную и клиническую значимость [1, 4, 8]. Стереотип этой динамики определяется системными клинко-патогенетическими закономерностями изменения физиологической реактивности и сохраняется при различных вариантах заболевания относительно независимо от клинической структуры депрессии, терапии и других факторов [1, 4, 8]. Однако такие работы единичны.

Идея о функционировании вегетативной нервной системы (ВНС) по типу «весов» на сегодняшний день признана устаревшей. Ее заменила концепция «взаимостимулирующего антагонизма» симпатико-парасимпатического взаимодействия [9]. Согласно этой концепции симпатический и парасимпатический отделы ВНС оказывают влияние друг на друга и могут выступать как синергисты или антагонисты в зависимости от физиологических потребностей организма. Развиваются представления о сегментарном и надсегментарном уровнях структурно-функциональной организации ВНС [10]. С позиций адаптационного подхода интересны исследования степени напряженности ВНС, а также связанные с ними теория «функциональной гибкости» вегетативной регуляции (англ. autonomic flexibility) [11], модель нейровисцеральной интеграции (англ. model of neurovisceral integration) [12], поливагусная теория (англ. polyvagal theory) [13]. Для уточнения роли этих теоретических моделей в понимании патогенеза вегетативной дисрегуляции при депрессии необходимы дальнейшие исследования.

Использование инструментальных методов изучения вегетативного гомеостаза позволило дополнить результаты клинко-описательных исследований. Наиболее распространены и систематизированы научные работы по изучению вегетативного дисбаланса при депрессии на основании применения метода анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Анализ ВСР позволяет оценить активность симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм, а также активность надсегментарных эрготропных систем [14–18]. Этот неинвазивный, простой в выполнении и высокоинформативный метод также может дать представление о степени функциональной напряженности ВНС и адаптивном потенциале организма в целом [15, 18].

При изучении вегетативного гомеостаза больных депрессией до начала лечения, как правило, выявляется редукция общей ВСР [6, 7, 19–25]. В отдельных исследованиях выдвинуто предположение, что это обусловлено уменьшением выраженности дыхательной синусовой аритмии за счет снижения интенсивности вагусных влияний на сердечный ритм [22, 23].

Однако в состоянии функционального покоя редукция общей ВСР далеко не всегда сопровождается изменением симпатико-парасимпатического баланса [6, 7]. Чаще это удается выявить при тяжелых депрессиях с выраженными эндогенорморфными признаками [20, 26, 27]. В случаях более легких и полиморфных клинических форм уменьшение вагусной реактивности, вероятно, удалось бы подтвердить при проведении нагрузочных функциональных проб, однако эти исследования единичны и разрозненны [6, 7, 23, 28].

Редукцию общей ВСР принято рассматривать как признак утраты «функциональной гибкости» вегетативной регуляции, т. е. снижения способности ВНС к адаптивной перестройке в ответ на различные требования внешней и внутренней среды [6, 7, 11, 21]. Последствием такой дисрегуляции является уменьшение индивидуального барьера толерантности к ординарным нагрузкам, во многих случаях с чрезмерной реакцией на них.

Данная интерпретация впервые была предложена в работах Р.М. Баевского и соавт., но она касалась изучения динамики ВСР в острых стрессовых состояниях [18]. Требовались дальнейшие исследования для оценки указанных изменений при расстройствах, связанных с хроническим стрессом.

В этом отношении представляет интерес модель нейровисцеральной интеграции, разработанная J.F. Thayer и R.D. Lane в 2000 году [12]. Исходно модель определяла ВСР как биомаркер регуляции эмоций. Позднее она была расширена авторами за счет предположения, что ВСР-показатели вагусной активности отражают способность организма не только к эмоциональной, но и к когнитивной и поведенческой саморегуляции [29]. Отдельные исполнительные функции, такие как рабочая память, регуляция внимания и ингибирующий контроль, скорее всего, связаны с парасимпатическими ВСР-показателями, что продемонстрировано в нейропсихологических исследованиях [12, 27, 29].

Согласно предположению J.F. Thayer и соавт., структуры префронтальной коры модулируют активность нейронных сетей, отвечающих за вегетативную регуляцию. Префронтальная кора может оказывать ингибирующее воздействие на подкорковые структуры (в частности, амигдалу), которые, в свою очередь, воздействуют на интенсивность парасимпатических влияний на синоатриальный узел проводящей системы сердца. Это обуславливает индивидуальные различия в выраженности вагусных влияний на сердечный ритм [12]. Данная гипотеза нашла свое подтверждение в нейровизуализационных исследованиях [30]. Вместе с тем возможность применения этих представлений для понимания патогенеза разных видов депрессий изучена не до конца.

Предпринимаются попытки степень снижения ВСР-показателей вагусной активности использовать в качестве дополнительного признака для дифференциальной диагностики биполярной и униполярной депрессии. В частности, при биполярной депрессии выявлены более низкие значения показателей парасимпатического влияния на сердечный ритм [31].

Еще один паттерн вегетативных нарушений при депрессии проявляется в недостаточной активации барорефлекторных

симптоадреналовых систем при обеспечении ортостатической нагрузки [6, 7, 22, 24, 25, 32, 33]. Нарушение барорефлекторной чувствительности обусловлено нисходящим ингибирующим воздействием перенапряженных надсегментарных эрготропных систем [6, 7, 28] на периферические симпатoadреналовые механизмы регуляции сердечной деятельности. Полученные данные опровергают классические представления о симпатикотонии как единственно возможном проявлении вегетативной дисрегуляции при депрессии [2].

Редукция общей ВСР и нарушение барорефлекторной чувствительности, наряду с другими факторами, являются предикторами внезапной сердечной смерти, потенциально летальных аритмий и острого инфаркта миокарда у лиц с сердечно-сосудистой патологией [34]. В этой связи ведущим направлением научного поиска остается применение ВСР для оценки риска декомпенсации коморбидной кардиологической патологии у больных депрессией [22, 24, 34–36].

Указанные нарушения ВСР неспецифичны для депрессий. Они выявляются при различных тревожных расстройствах [12, 37], биполярном аффективном расстройстве [31, 38–40], посттравматическом стрессовом расстройстве [39], шизофрении [39, 41–43] и психосоматических расстройствах [22, 24, 34–36]. По-видимому, эти отклонения отражают единые патогенетические механизмы различных психических и психосоматических заболеваний, связанных с дистрессом. Их рассматривают в качестве трансдиагностических биомаркеров психической патологии [21], включая расстройство процессов саморегуляции и регуляторно-исполнительных функций [29].

Выраженность и устойчивость этих нарушений могут существенно различаться в зависимости от нозологии, а при одном и том же заболевании — в зависимости от клинической формы, тяжести, длительности, наличия той или иной коморбидной патологии, накопления стрессовых событий в анамнезе, состояния вегетативной регуляции в преморбиде, проводимой терапии.

Именно поэтому степень редукции общей ВСР применяют в качестве дополнительного критерия оценки тяжести депрессии [20, 25], имеющего прогностическую значимость в отношении риска затяжного течения [20, 25] и эффективности терапии [25]. Возможность применения результатов таких исследований в практике пока ограничена, поскольку недостаточно учтены клинические и динамические аспекты изучаемых депрессивных состояний. Вместе с тем сама постановка данной научной задачи может оказать большое влияние на разработку терапевтических подходов.

Эти методологические проблемы характерны и для работ по изучению вегетотропных эффектов антидепрессантов. В исследованиях переносимости антидепрессантов различных групп (в том числе при коморбидной кардиологической патологии) обычно опираются на нозографическую категорию «большого депрессивного расстройства» [35, 44–47]. При этом не выделяются даже классические меланхолические депрессии, не говоря уже о менее тяжелых формах. Вместе с тем их выделение могло бы иметь большую клиническую значимость, поскольку тяжелые меланхолические депрессии чаще наблюдаются у пациентов старших возрастных групп с высоким уровнем отягощенности по сердечно-сосудистой патологии.

Антидепрессанты двойного действия [44, 46] и, в особенности, трициклические антидепрессанты [44] значительно снижают общую ВСР, повышают частоту сердечных сокращений и индекс симпатико-парасимпатического баланса.

Указанные изменения объясняются наличием холинолитического либо норадренергического эффекта препаратов и ассоциируются с повышением риска декомпенсации коморбидных сердечно-сосудистых расстройств. В этой связи ВСР предлагают применять в качестве индикатора для раннего выявления неблагоприятных вегетотропных эффектов трициклических антидепрессантов и антидепрессантов двойного действия (до появления клинически выраженных побочных эффектов) [47].

В отношении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) ситуация не столь однозначна. Работы, выполненные на 24-часовых записях, показывают, что СИОЗС не имеют прямого влияния на показатели ВСР [36, 44, 47]. В 5-минутных исследованиях продемонстрированы повышение общей ВСР [35, 44, 48, 49] и небольшое снижение частоты сердечных сокращений [6, 7, 44].

Важно отметить, что большинство работ по изучению вегетотропных эффектов антидепрессантов касаются оценки ВСР после 4–8 недель их применения. Остается неясным, что происходит с вегетативной регуляцией при длительном (многолетнем) приеме препаратов.

Для ответа на этот вопрос С.М. Licht и соавт. провели лонгитудинальное исследование, охватывавшее более 2400 пациентов [45]. Показано, что применение СИОЗС, трициклических антидепрессантов и антидепрессантов двойного действия в течение двух лет приводит к значительной редукции общей ВСР. Трициклические антидепрессанты и антидепрессанты двойного действия также повышают среднюю частоту сердечных сокращений. Указанные нарушения полностью восстанавливаются после отмены препаратов. Интересно, что краткосрочное применение СИОЗС не меняет [35, 44, 47] или повышает общую ВСР [36, 44, 48, 49]. Механизмы негативного вегетотропного влияния длительных курсов СИОЗС пока не изучены.

В целом принципы подбора терапии и определения терапевтического прогноза с учетом состояния вегетативной регуляции требуют дальнейшей разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение вегетативной регуляции при депрессии является классической темой научного поиска. Дальнейшие исследования в этой области помогут не только лучше понять пато- и саногенез различных клинических вариантов депрессий, но и оптимизировать терапевтические и реабилитационные стратегии.

Для более глубокого понимания механизмов вегетативного дисбаланса при депрессиях необходимо накапливать и анализировать данные клинико-описательных и инструментальных исследований в зависимости от стадии развития депрессивной фазы, клинической структуры, тяжести и продолжительности эпизода, количества предшествующих эпизодов, типа течения аффективного расстройства. Перспективным направлением остается изучение взаимосвязи вариабельности сердечного ритма (ВСР) и нарушения регуляторно-исполнительных функций больных депрессией в контексте вегетативного обеспечения когнитивной активности.

С позиций разработки реабилитационных подходов представляют интерес особенности вегетативной регуляции на этапе формирования и стабилизации ремиссии, а также во время длительной интермиссии. Отдельного внимания заслуживают затяжные и терапевтически резистентные депрессии. Большую клиническую значимость имеют работы

по изучению ВСР у пациентов с депрессией и коморбидной кардиоваскулярной патологией.

Для дифференцированного подхода к подбору терапии необходимы дальнейшие исследования динамики вегетативной регуляции на фоне лечения антидепрессантами с раз-

личным механизмом действия. При этом нужно учитывать, что изолированное применение операциональных диагностических критериев, принятых в современных классификациях, в последующем может затруднять внедрение полученных результатов в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина; 2011. 432 с. [Krasnov V.N. Rasstroistva affektivnogo spektra. M.: Prakticheskaya meditsina; 2011. 432 s. (in Russian)]
2. Протопопов В.П. Избранные труды. Киев: изд-во АН УССР; 1961. 366 с. [Protoporov V.P. Izbrannye trudy. Kiev: izd-vo AN UССР; 1961. 366 s. (in Russian)]
3. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессии. В кн.: Вертоградова О.П., ред. Депрессия (психопатология, патогенез): Труды Московского НИИ психиатрии. М.: изд-во МНИИП МЗ РСФСР; 1980: 9–16. [Vertogradova O.P. Vozmozhnye podkhody k tipologii depressii. V kn.: Vertogradova O.P., red. Depressiya (psikhopatologiya, patogenez): Trudy Moskovskogo NII psikiatrii. M.: izd-vo MNIIP MZ RSFSR; 1980: 9–16. (in Russian)]
4. Краснов В.Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. В кн.: Смугевич А.Б., ред. Депрессия и коморбидные расстройства. М.: изд-во НЦПЗ РАМН; 1997: 80–97. [Krasnov V.N. Zakonomernosti dinamiki depressii: klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. V kn.: Smulevich A.B., red. Depressiya i komorbidnye rasstroistva. M.: izd-vo NTSPZ RAMN; 1997: 80–97. (in Russian)]
5. Диков С.Ю. Соматовегетативные расстройства при депрессиях с разным типом ведущего аффекта: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 164 с. [Dikov S.Yu. Somatovegetativnye rasstroistva pri depressiyakh s raznym tipom vedushchego affekta: Diss. ... kand. med. nauk. M., 2009. 164 s. (in Russian)]
6. Антипова О.С., Краснов В.Н., Трофимова О.С. Изменения вегетативной регуляции при депрессивных расстройствах умеренной тяжести. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 11(2): 65–73. [Antipova O.S., Krasnov V.N., Trofimova O.S. Izmeneniya vegetativnoi regulyatsii pri depressivnykh rasstroistvakh umerennoi tyazhesti. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 11(2): 65–73. (in Russian)]
7. Антипова О.С., Трофимова О.С. Вегетативная реактивность больных депрессией на фоне купирующей терапии антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Учен. записки Санкт-Петербургского гос. мед. ун-та им. И.П. Павлова. 2009; XVI(4): 32–4. [Antipova O.S., Trofimova O.S. Vegetativnaya reaktivnost' bol'nykh depressiey na fone kupiruyushchei terapii antidepressantami gruppy selektivnykh ingibitorov obratnogo zakhvata serotonina. Uchen. zapiski Sankt-Peterburgskogo gos. med. un-ta im. akad. I.P. Pavlova. 2009; XVI(4): 32–4. (in Russian)]
8. Андрушкявичус С.И. Циркадианные изменения variability сердечного ритма при циркулярных депрессиях. Доктор.Ру. 2011; 63(4): 42–7. [Andrushkyavichus S.I. Tsirkadiannye izmeneniya variabel'nosti serdechnogo ritma pri tsirkulyarnykh depressiyakh. Doktor.Ru. 2011; 63(4): 42–7. (in Russian)]
9. Хауликэ И. Вегетативная нервная система. Бухарест: Медицинское издание; 1978. 350 с. [Khaulike I. Vegetativnaya nervnaya sistema. Bukharest: Meditsinskoe izdanie; 1978. 350 s. (in Russian)]
10. Вейн А.М., ред. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: МИА; 2000. 434 с. [Vein A.M., red. Vegetativnye rasstroistva. Klinika. Diagnostika. Lechenie. M.: MIA; 2000. 434 s. (in Russian)]
11. Friedman B.H. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. Biol. Psychol. 2007; 74(23):185–99. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.009
12. Thayer J.F., Lane R.D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. J. Affect. Disord. 2000; 61(3): 201–16.
13. Porges S.W. The polyvagal theory: neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication, and self-regulation. 1st ed. New York: W.W. Norton & Company; 2011. 347 p.
14. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996; 93(5): 1043–65.
15. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др., сост. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекомендации. Ижевск: изд-во Удмуртского ун-та; 2003: 201–55. [Baevskii R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. i dr., sost. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem: Metod. rekomendatsii. Izhevsk: izd-vo Udmurtskogo un-ta; 2003: 201–55. (in Russian)]
16. Михайлов В.М. Variability ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. 2-е, перераб. и доп. Иваново: изд-во Ивановской гос. мед. акад.; 2002. 290 с. [Mikhailov V.M. Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda. Izd. 2-e, pererab. i dop. Ivanovo: izd-vo Ivanovskoi. gos. med. akad.; 2002. 290 s. (in Russian)]
17. Хаспекова Н.Б. Регуляция variability ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: Дисс. ... докт. мед. наук. Москва, ИВНД и НФ РАН. М.; 1996. 217 с. [Khaspekova N.B. Regulyatsiya variativnosti ritma serdtsa u zdorovykh i bol'nykh s psikhogennoi i organicheskoi patologiei mozga: Diss. ... dokt. med. nauk. Moskva, IVND i NF RAN. M.; 1996. 217 s. (in Russian)]
18. Баевский Р.М., Кирилов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука; 1984. 221 с. [Baevskii R.M., Kirilov O.I., Kletskin S.Z. Matematicheskii analiz izmenenii serdechnogo ritma pri stresse. M.: Nauka; 1984. 221 s. (in Russian)]
19. Мельникова Т.С., Хананашвили М.М., Дикая В.И., Пантелеева Г.П. Особенности вегетативной регуляции у больных сезонными депрессиями. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000; 100(8): 16–9. [Mel'nikova T.S., Khananashvili M.M., Dikaya V.I., Panteleeva G.P. Osobennosti vegetativnoi regulyatsii u bol'nykh sezonnyimi depressiyami. Zhurn. nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2000; 100(8): 16–9. (in Russian)]
20. Borrione L., Brunoni A.R., Sampaio-Junior B., Aparicio L.M., Kemp A.H., Benseñor I. et al. Associations between symptoms of depression and heart rate variability: An exploratory study. Psychiatry Res. 2018; 262: 482–7. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.09.028
21. Beauchaine T.P., Thayer J.F. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. Int. J. Psychophysiol. 2015; 98(2 Pt. 2): 338–50. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.08.004
22. Brown L., Karmakar C., Gray R., Jindal R., Lim T., Bryant C. Heart rate variability alterations in late life depression: A meta-analysis. J. Affect. Disord. 2018; 235: 456–66. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.071
23. Hamilton J.L., Alloy L.B. Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research. Clin. Psychol. Rev. 2016; 50: 67–79. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.09.003
24. Kemp A.H., Quintana D.S. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. Int. J. Psychophysiol. 2013; 89(3): 288–96. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.06.018
25. Kemp A.H., Koenig J., Thayer J.F. From psychological moments to mortality: A multidisciplinary synthesis on heart rate variability spanning the continuum of time. Neurosci. Biobehav. Rev. 2017; 83: 547–67. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.006

26. Jandackova V.K., Britton A., Malik M., Steptoe A. Heart rate variability and depressive symptoms: a cross-lagged analysis over a 10-year period in the Whitehall II study. *Psychol. Med.* 2016; 46(10): 2121–31. DOI: 10.1017/S003329171600060X
27. Ottaviani C., Thayer J.F., Verkuil B., Lonigro A., Medea B., Couyoumdjian A. et al. Physiological concomitants of perseverative cognition: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Bull.* 2016; 142(3): 231–59. DOI: 10.1037/bul0000036
28. Мельникова Т.С., Капилетти С.Г., Мариненко К.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Динамика вегетативной регуляции при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией больных эндогенными депрессиями. *Журн. соц. и клин. психиатрии.* 2001; 2: 72–5. [Mel'nikova T.S., Kapiletti S.G., Marinenko K.E., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Dinamika vegetativnoi regulyatsii pri lechenii transkranial'noi magnitnoi stimulyatsiei bol'nykh endogennymi depressiyami. *Zhurn. sots. i klin. psikiatrii.* 2001; 2: 72–5. (in Russian)]
29. Holzman J.B., Bridgett D.J. Heart rate variability indices as biomarkers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74(Pt. A): 233–55. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.032
30. Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M., Sollers J.J. 3rd, Wager T.D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36(2): 747–56. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
31. Hage B., Britton B., Daniels D., Heilman K., Porges S.W., Halaris A. Low cardiac vagal tone index by heart rate variability differentiates bipolar from major depression. *World J. Biol. Psychiatry.* 2019; 20(5): 359–67. DOI: 10.1080/15622975.2017.1376113
32. Davydov D.M., Shapiro D., Cook I.A., Goldstein I. Baroreflex mechanisms in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007; 31(1): 164–77. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.08.015
33. Pinter A., Szatmari S. Jr., Horvath T., Penzlin A.I., Barlinn K., Siepmann M. et al. Cardiac dysautonomia in depression — heart rate variability biofeedback as a potential add-on therapy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 1287–310. DOI: 10.2147/NDT.S200360
34. Carney R.M., Freedland K.E. Depression and coronary heart disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14(3): 145–55. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.181
35. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M., Swedberg K., Schwartz P., Bigger J.T. Jr. et al.; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002; 288(6): 701–9. DOI: 10.1001/jama.288.6.701
36. O'Regan C., Kenny R.A., Cronin H., Finucane C., Kearney P.M. Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Psychol. Med.* 2015; 45(3): 623–36. DOI: 10.1017/S0033291714001767
37. Pittig A., Arch J.J., Lam C.W., Craske M.G. Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *Int. J. Psychophysiol.* 2013; 87(1): 19–27. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.10.012
38. Faurholt-Jepsen M., Kessing L.V., Munkholm K. Heart rate variability in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 73: 68–80. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.007
39. Quintana D.S., Westlye L.T., Kaufmann T., Rustan Ø.G., Brandt C.L., Haaveit B. et al. Reduced heart rate variability in schizophrenia and bipolar disorder compared to healthy controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 2016; 133(1): 44–52. DOI: 10.1111/acps.12498
40. Moon E., Lee S.H., Kim D.H., Hwang B. Comparative Study of Heart Rate Variability in Patients with Schizophrenia, Bipolar Disorder, Post-traumatic Stress Disorder, or Major Depressive Disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2013; 11(3): 137–43. DOI: 10.9758/cpn.2013.11.3.137
41. Резников М.К. Системный подход к оценке вегетативных нарушений у больных параноидной шизофренией. *Системный анализ и управление в биомед. системах.* 2007; 7(3): 665–7. [Reznikov M.K. Sistemnyi podkhod k otsenke vegetativnykh narushenii u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomed. sistemakh.* 2007; 7(3): 665–7. (in Russian)]
42. Bär K.J. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives — A Small Review. *Front. Neurol.* 2015; 6: 139. DOI: 10.3389/fneur.2015.00139
43. Schulz S., Bolz M., Bär K.J., Voss A. Central- and autonomic nervous system coupling in schizophrenia. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2016; 374(2067). PII: 20150178. DOI: 10.1098/rsta.2015.0178
44. van Zyl L.T., Hasegawa T., Nagata K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *Biopsychosoc. Med.* 2008; 2: 12. DOI: 10.1186/1751-0759-2-12
45. Licht C.M., de Geus E.J., van Dyck R., Penninx B.W. Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol. Psychiatry.* 2010; 68(9): 861–8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.032
46. Terhardt J., Lederbogen F., Feuerhack A., Hamann-Weber B., Gilles M., Schilling C. et al. Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine. *Clin. Neuropharmacol.* 2013; 36(6): 198–202. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182a76fbb
47. Kemp A.H., Fráguas R., Brunoni A.R., Bittencourt M.S., Nunes M.A., Dantas E.M. et al. Differential Associations of Specific Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Resting-State Heart Rate and Heart Rate Variability: Implications for Health and Well-Being. *Psychosom. Med.* 2016; 78(7): 810–8. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000336
48. Agelink M.W., Boz C., Ullrich H., Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. *Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. Psychiatry Res.* 2002; 113(1–2): 139–49.
49. Licht C.M., de Geus E.J., Zitman F.G., Hoogendijk W.J., van Dyck R., Penninx B.W. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008; 65(12): 1358–67. DOI: 10.1001/archpsyc.65.12.1358 