

Нейровисцеральные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце как основа нейрокардиологии

Лимонова А. С.¹, Германова К. Н.^{1,2}, Гантман М. В.², Назарова М. А.^{2,3}, Давтян К. В.¹, Новиков П. А.², Сукманова А. А.^{1,2}, Тарасов А. В.¹, Харлап М. С.¹, Ершова А. И.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики". Москва, Россия; ³Harvard Medical School. Boston, USA

Использование системного подхода к изучению этиологии развития определенной патологии позволяет улучшить понимание патогенеза заболевания, а также разработать более эффективные диагностические и лечебные подходы, в т.ч. улучшить прогнозирование риска его развития. В рамках настоящего обзора будет рассмотрено такое направление междисциплинарных исследований, как нейрокардиология, изучающая систему взаимодействий в рамках оси мозг-сердце. Будут рассмотрены примеры сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с органическими и функциональными нарушениями данной оси, а также проанализированы перспективы исследований в данной области и их трансляционное значение для клинической медицины.

Ключевые слова: нейрокардиология, interoцепция, сердечно-сосудистые заболевания, жалобы, нейромодуляция.

Отношения и деятельность. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507.

Поступила 26/09-2022

Рецензия получена 30/09-2022

Принята к публикации 17/10-2022



Для цитирования: Лимонова А. С., Германова К. Н., Гантман М. В., Назарова М. А., Давтян К. В., Новиков П. А., Сукманова А. А., Тарасов А. В., Харлап М. С., Ершова А. И., Драпкина О. М. Нейровисцеральные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце как основа нейрокардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3435. doi:10.15829/1728-8800-2022-3435. EDN RGHVPL

Neurovisceral interactions within the brain-heart axis as the basis of neurocardiology

Limonova A. S.¹, Germanova K. N.^{1,2}, Gantman M. V.², Nazarova M. A.^{2,3}, Davtyan K. V.¹, Novikov P. A.², Sukmanova A. A.^{1,2}, Tarasov A. V.¹, Kharlap M. S.¹, Ershova A. I.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²National Research University Higher School of Economics. Moscow, Russia; ³Harvard Medical School. Boston, USA

The use of a systematic approach to the study of the etiology of a certain pathology makes it possible to improve the understanding of its pathogenesis, as well as to develop more effective diagnostic and therapeutic approaches, including improving the prediction of its risk. Within this review, we will consider such an area of interdisciplinary research as neurocardiology, which studies the brain-heart axis. Examples of cardiovascular diseases associated with organic and functional disorders of this axis will be considered, as well as the prospects for research in this area and their translational significance for clinical medicine.

Keywords: neurocardiology, interoception, cardiovascular diseases, complaints, neuromodulation.

Relationships and Activities. The work was supported by the Russian Science Foundation grant no. 22-15-00507.

Limonova A. S.* ORCID:0000-0003-1500-3696, Germanova K. N. ORCID: 0000-0001-6025-3921, Gantman M. V. ORCID: 0000-0002-4733-8696, Nazarova M. A. ORCID: 0000-0001-5347-5948, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Novikov P. A. ORCID: 0000-0003-4102-1580, Sukmanova A. A. ORCID: 0000-0001-5218-7012, Tarasov A. V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: limonova-alena@yandex.ru

[Лимонова А. С.* — м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Германова К. Н. — к.м.н., н.с. лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, н.с. Центра нейрoэкономики и когнитивных исследований, ORCID: 0000-0001-6025-3921, Гантман М. В. — к.м.н., н.с. Центра нейрoэкономики и когнитивных исследований, ORCID: 0000-0002-4733-8696, Назарова М. А. — к.м.н., н.с. Центра нейрoэкономики и когнитивных исследований, Research fellow, ORCID: 0000-0001-5347-5948, Давтян К. В. — д.м.н., доцент, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Новиков П. А. — к.т.н., н.с. Центра нейрoэкономики и когнитивных исследований, ORCID: 0000-0003-4102-1580, Сукманова А. А. — лаборант-исследователь лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, стажер-исследователь центра нейрoэкономики и когнитивных исследований, ORCID: 0000-0001-5218-7012, Тарасов А. В. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Харлап М. С. — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author:
limonova-alena@yandex.ru

Received: 26/09-2022

Revision Received: 30/09-2022

Accepted: 17/10-2022

For citation: Limonova A. S., Germanova K. N., Gantman M. V., Nazarova M. A., Davtyan K. V., Novikov P. A., Sukmanova A. A., Tarasov A. V., Kharlap M. S., Ershova A. I., Drapkina O. M. Neurovisceral interactions within the brain-heart axis as the basis of neurocardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3435. doi:10.15829/1728-8800-2022-3435. EDN RGHVPL

АД — артериальное давление, ВСП — вызванные сердечные потенциалы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГМ — головной мозг, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Нейрокардиология — область междисциплинарных исследований, изучающая двунаправленные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце.
- Вследствие повреждения головного мозга возможно нарушение работы сердца.
- Нарушение процессов центральной регуляции может вызывать изменения психических функций и interoцепции, сопровождающиеся неадекватной обработкой головным мозгом информации от внутренних органов, в частности, от сердца. Это может приводить к формированию кардиологических жалоб при отсутствии выявленной патологии, либо к несвоевременному оказанию медицинской помощи пациентам вследствие отсутствия у них жалоб на изменения в работе сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- Систематизирована информация о взаимодействиях в рамках оси мозг-сердце с акцентом на трансляционную роль для клинической практики.

Key messages

What is already known about the subject?

- Neurocardiology is an interdisciplinary field of research that studies the bidirectional interactions within the brain-heart axis.
- Due to brain damage, the heart may malfunction.
- Central dysregulation can cause changes in mental functions and interoception, accompanied by inadequate processing by the brain of information from internal organs, in particular, from the heart. This can lead to cardiac complaints in the absence of a detected pathology, or to untimely provision of care to patients due to the absence of specific complaints.

What do the results of the study add?

- Systematized information about interactions within the brain-heart axis with an emphasis on the translational role for clinical practice.

Введение

Перспективным направлением развития медицины является мультидисциплинарный подход. Такой подход призван улучшить качество медицинской помощи в рамках диагностических процедур и терапевтических воздействий. Особенный интерес представляет изучение взаимодействия различных органов и центральной нервной системы, выполняющей глобальную регуляторную функцию. Взаимодействие двух важнейших органов в организме, мозга и сердца, является ключевым вопросом, волнующим исследователей на протяжении долгого времени [1]. О важности взаимодействия этих органов еще в 1872г написал величайший ученый Ч. Дарвин: "Можно было бы ожидать, что при сильном возбуждении разума он напрямую влиял бы на сердце; пораженное сердце влияет на мозг; состояние мозга в свою очередь снова через блуждающий нерв влияет на сердце; таким образом, при любом возбуждении между этими двумя самы-

ми важными органами тела будет взаимный обмен сигналами и реакциями".

В системе, которая обеспечивает двустороннюю связь между мозгом и сердцем, выделяют, так называемую, центральную автономную сеть (от англ. central autonomic network) [1], которая объединяет структуры больших полушарий головного мозга (ГМ) и ствола мозга. Эта система интегрирует и контролирует автономную регуляцию физиологических и психологических процессов. К основным структурам центральной автономной сети относят островковую кору, медиальную префронтальную кору, переднюю поясную кору, миндалевидное тело, гипоталамус, околоводопроводное серое вещество, парабрахиальный комплекс, ядро одиночного тракта и вентролатеральную часть продолговатого мозга. Также данную связь обеспечивают спинной мозг, мозжечок, экстракардиальные ганглии, включая звездчатый, верхний шейный, средний шейный ганглии, и ряд нервов (в т.ч.

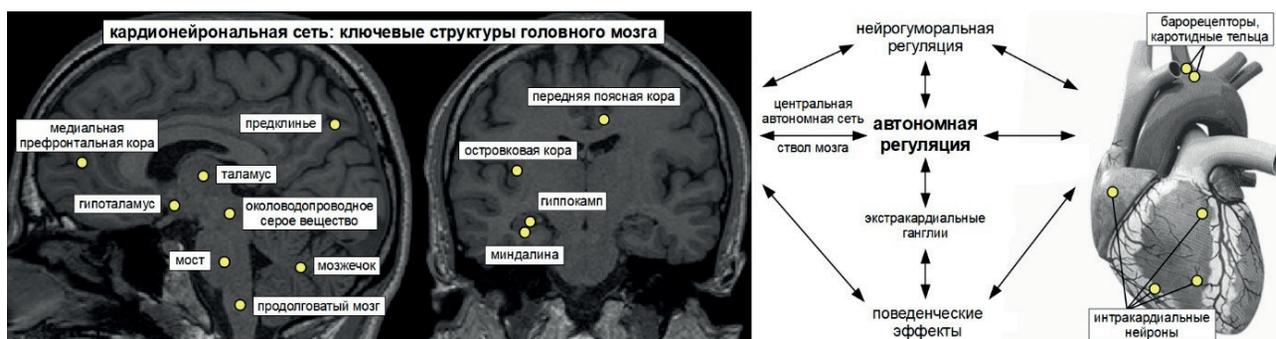


Рис. 1 Общая схема взаимодействий в рамках оси мозг-сердце.

блуждающий нерв, языкоглоточный нерв), медиастинальные узлы и интракардиальные нейроны [2]. Интракардиальные нейроны передают сигнал в ядро одиночного тракта, интраторакальные узлы, ганглии задних корешков спинного мозга или входят в состав рефлекторных дуг, замыкающихся внутри стенки сердца. В ГМ афферентные сигналы от сердца передаются из нижней части ствола и ядра одиночного тракта к околоручковым ядрам и таламусу, которые связаны с островковой, поясной и орбитофронтальной областями коры больших полушарий и миндалевидным телом [3].

С физиологической точки зрения взаимодействия между сердцем и мозгом может быть реализовано посредством нескольких механизмов: синаптическая передача, гуморальная регуляция (в частности, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось), а также посредством действия на иммунную систему через цитокины (такие явления называют "противовоспалительными рефлексамии" и они, вероятно, вносят вклад в положительные эффекты стимуляции блуждающего нерва при сердечной недостаточности, например, эфферентная передача по блуждающему нерву подавляет выделение провоспалительных цитокинов макрофагами сердца) [4].

В последние годы все большее развитие получает такая область научных исследований, как "нейрокардиология" [5], связанная с изучением двунаправленных взаимодействий в рамках оси мозг-сердце с акцентом на роль нервной системы. Это направление исследований дополняет уже давно существующую область изучения кардиогенно обусловленной церебральной патологии — кардионеврологию. К настоящему времени накоплен существенный объем данных о том, что при поражении ГМ (например, вследствие перенесенного инсульта) нарушаются процессы реполяризации в сердце, сократимости миокарда, возрастает частота развития нарушений ритма сердца, дестабилизируется артериальное давление (АД).

Другое направление исследований связано с изучением нарушений процессов центральной регуляции и интеграции информации ГМ как причи-

ны развития висцеральной патологии и психосоматических расстройств с преобладанием соматических жалоб. К примеру, одним из рисков развития патологии сердечно-сосудистой системы считают фактор эмоционального стресса. Кроме того, в литературе представлены данные о повышенном риске развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с тревогой и депрессией [6, 7]. В связи с этим в последнее десятилетие возрос научный интерес к изучению interoception работы сердца.

Цель настоящего обзора — анализ литературных данных о взаимодействиях в рамках оси мозг-сердце и систематизация информации в контексте трансляционной роли понимания этих взаимодействий для улучшения диагностических и лечебных подходов у пациентов кардиологического профиля (рисунок 1).

В рамках обзора рассмотрены:

- Примеры взаимодействия в рамках оси мозг-сердце, связанные с изменениями в работе сердца при повреждении ГМ.

- Нарушения процессов центральной интеграции и регуляции со стороны ГМ, которые приводят к изменению психических функций и interoception, что сопровождается неадекватной обработкой ГМ информации от внутренних органов. Такие нарушения могут приводить к формированию кардиологических жалоб при отсутствии выявленной кардиологической патологии.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проводился в поисковых системах PubMed, РИНЦ, Cyberleninka. В качестве поисковых запросов использованы ключевые слова и их сочетания: "neurocardiology", "interoception", "heartbeat-evoked potential" "brain" "arrhythmia" "артериальная гипертензия", "ишемическая болезнь сердца". Глубина поиска составила >25 лет, начиная с 1996г. Дополнительно в обзор включены отдельные архивные публикации (ранее 1996г), имеющие принципиальную научную значимость. Данная работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507.

Результаты

Влияние ГМ на развитие кардиальной патологии
Внезапная сердечная смерть (ВСС). Уже с середины XXв были известны клинические описания кардиологической патологии в ответ на нарушение со стороны центральной нервной системы [8]. Более полувека назад были описаны гистологические изменения в сердце, представленные очагами некроза в области интрамуральных нервных окончаний, у пациентов с интактными коронарными артериями после перенесенного субарахноидального кровоизлияния [9] или инсульта [10]. Похожие изменения кардиомиоцитов описаны при феохромоцитоме и при введении катехоламинов, в связи с чем причиной этих изменений можно считать избыточную активацию симпатической нервной системы [11]. Связь психоэмоционального стресса с развитием нарушений ритма сердца и ВСС также объясняют нарушением автономной регуляции сердечной деятельности. Среди первых задокументированных случаев "смерти от страха" стоит отметить описания профессора Гарвардской медицинской школы WB Cannon (1942г) и целый ряд наблюдений летального исхода после воздействия сильного эмоционального фактора [12]. Известно также о возрастании числа случаев ВСС во время катастроф, например, землетрясений [13], а также увеличении числа жизнеугрожающих желудочковых аритмий среди работающих лиц утром понедельника [14]. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что резкое воздействие стрессового фактора влияет на сердечный ритм, уровень АД, приводит к изменениям реполяризации на электрокардиограмме (ЭКГ) и провоцирует развитие аритмии [15]. Одним из объяснений такого эффекта является избыточная активация симпатoadренальной системы. Этот вывод также подтверждается экспериментами на животных, где стрессорное воздействие сочеталось со стимуляцией блуждающего нерва, которая предотвращала развитие аритмии в ответ на стресс [16].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Помимо роли психологических факторов в развитии ВСС, есть данные о влиянии этих факторов на течение ИБС. По результатам международного исследования INTERHEART, в которое были включены 11119 пациентов с впервые перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и 13648 здоровых добровольцев, в группе пациентов была выявлена более высокая распространенность всех факторов риска (ФР), оцениваемых в исследовании (стресс на работе, дома, связанный с финансовой ситуацией, тяжелое стрессовое событие в прошлом) по сравнению с группой контроля [17]. Более того, в последней версии клинических рекомендаций Европейского кардиологического общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) критерий

наличия стресса присутствует среди ФР развития сердечной патологии. Однако в отличие от таких ФР ИБС, как сахарный диабет, гипертония, гиперлипидемия, для фактора стресса отсутствуют валидированные диагностические и терапевтические подходы в клинической практике врача терапевта/кардиолога.

Исследования показывают, что фактор стресса оказывает воздействие на функционирование оси мозг-сердце даже у здоровых испытуемых. Одним из примеров такого воздействия является изменение электрической активности сердца в ответ на стресс [18]. Еще одно исследование было проведено на группе тридцати врачей без ССЗ (во время неотложного вызова). По результатам анализа ЭКГ у 67% испытуемых отмечалась инверсия зубца Т, а у 33% — депрессия сегмента ST [19]. Примечательно, что при наличии органического субстрата со стороны сердца подобные изменения были еще более выражены [20]. У пациентов с ИБС при выполнении определенных заданий, связанных с развитием стрессового состояния, на ЭКГ были зарегистрированы изменения реполяризации [15], являющиеся известным ФР и предиктором развития желудочковой аритмии. Результаты экспериментальных работ на животных также подтверждают, что стрессовое воздействие способно усугублять последствия ишемии миокарда. В исследовании на собаках условия ишемии миокарда создавались с помощью окклюзии коронарной артерии, после чего животному создавали стрессовое состояние (давая еду другому животному, которая не была доступна первой собаке). На фоне воздействия стресса у собаки развивалась фибрилляция желудочков [21]. При этом развитие фибрилляции желудочков могло быть предотвращено хирургическим повреждением путей между лобной долей и миндалевидным телом [22] или внутримозговым введением β-адреноблокаторов [23]. Связь между стрессовым/сильным эмоциональным воздействием и ИБС опосредована функционированием вышеупомянутой центральной автономной сети, к которой относится миндалевидное тело. В исследованиях, в которые были включены пациенты с ИБС, при проведении позитронно-эмиссионной томографии показано, что развитие стресс-индуцированной ишемии связано с повышением кровотока во время стрессового состояния в областях, входящих в центральную автономную сеть [24], а выраженность этой активации ассоциирована с повышенным риском ССЗ, независимо от прочих ФР, по данным проспективного исследования [25]. В качестве возможных механизмов взаимосвязи стресса и повышения риска ССЗ авторы выявили нарушение автономной регуляции (на основании анализа вариабельности сердечного ритма) и иммунного ответа (посредством определения в крови уровней интер-

лейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка) после выполнения заданий, создающих для испытуемых стрессовую ситуацию. Таким образом, авторы исследования предлагают рассматривать активацию росто-медиальной префронтальной коры как потенциальный новый метод стратификации сердечно-сосудистого риска и подчеркивает важность исследований взаимодействий оси мозг-сердце [25].

Данные о возможных механизмах взаимосвязи стресса и ССЗ получены в проспективном исследовании с проведением позитронно-эмиссионной томографии — компьютерной томографии [26]. В него было включено 293 испытуемых >30 лет без ССЗ на момент включения. Медиана периода наблюдения составила 3,7 лет, за это время были зарегистрированы следующие сердечно-сосудистые события: ИМ, нестабильная стенокардия, периферический атеросклероз, инсульт, сердечная недостаточность, впервые возникшая стенокардия. Было выявлено, что повышенная активность в области миндалевидного тела в покое являлась предиктором развития сердечно-сосудистых событий независимо от прочих известных ФР. Дополнительно оценивалась активность гематопозитических органов (костного мозга и селезенки), уровень воспаления в артериальной стенке (на основании анализа захвата ^{18}F -FDG в стенке аорты и каротидных артерий). Было показано, что связь активности миндалевидного тела и развитие ССЗ опосредована уровнем артериального воспаления, которое, в свою очередь, связано с активностью костного мозга. Также на отдельной группе испытуемых было выполнено одномоментное исследование, подтвердившее гипотезу о влиянии уровня стресса на активность миндалевидного тела.

Нарушения ритма сердца при эпилепсии. О тесной взаимосвязи электрической активности мозга и сердца свидетельствует тот факт, что во время эпилептических приступов регистрируются изменения ритма и проводимости со стороны ЭКГ [27], изменения реполяризации в сердце, а также возможно развитие желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков на фоне отсутствия установленных ССЗ [28]. В качестве возможных механизмов такой взаимосвязи рассматривают центральный эфферентный механизм аритмогенеза, а также каналопатии, затрагивающие ионные каналы сердца и ГМ.

Кардиоваскулярные эффекты автономной дисфункции при синуклеинопатиях.

Синуклеинопатии, или заболевания, ассоциированные с накоплением синуклеина, — это группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующаяся широким спектром патологических проявлений от когнитивных нарушений до двигательных дисфункций. Наиболее известными из

этой группы являются болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия и деменция с тельцами Леви. Одним из синдромов, значимо влияющих на качество жизни пациента при этих заболеваниях, является поражение автономной нервной системы. К основным кардиологическим проявлениям этого синдрома относят нейрогенные ортостатическую гипотензию и гипертензию в положении лежа. Причины этих симптомов находят в нарушении компенсаторной вазоконстрикции и поражении нейронов центральной нервной системы, участвующих в формировании барорефлекса [29].

Кардиальные эффекты поражения островковой коры. Существенный пул исследований посвящен такому ключевому компоненту центральной автономной сети, как островковая кора, которая расположена в глубине латеральной борозды, отделяющей височную долю от теменной и лобной. На настоящий момент известно, что поражение островковой коры при инсульте приводит к нарушениям реполяризации кардиомиоцитов, возрастанию частоты развития фибрилляции предсердий (ФП) и других нарушений ритма сердца, а также нарушению сократимости миокарда, развитию кардиомиопатии такоцубо, дестабилизации АД [30]. В одном из ранних исследований, в которое было включено 5 пациентов, интраоперационно выполнялась прямая стимуляция островковой коры во время хирургического лечения по поводу эпилепсии (лобэктомия). Стимуляция левой островковой коры приводила к депрессорному эффекту на частоту сердечных сокращений и АД, а правой — к противоположному [31], хотя в последующих исследованиях получены противоречивые данные по части латерализации функций островковой коры, и вопрос точной локализации различных функций требует дальнейших исследований. Стимуляции левой островковой коры в исследованиях на животных приводила к удлинению интервала QT, депрессии ST, различным нарушениям ритма и проводимости сердца, в т.ч. асистолии [32]. В исследовании Christensen A, et al. (2005) [33] было включено 179 пациентов с острым инсультом, у 43 из которых зона инфаркта мозга включала островковую кору. У таких пациентов чаще развивались нарушения ритма сердца, а поражение правой островковой коры, по результатам множественной логистической регрессии, ассоциировалось с увеличением общей смертности (отношение шансов (ОШ) 6,2, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,5-25,2) в течение 3 мес. наблюдения после перенесенного инсульта, независимо от тяжести инсульта, объема поражения и возраста. В другом исследовании [34], включавшем 299 пациентов с острым инсультом, продемонстрирована связь поражения правой островковой коры с временной динамикой тропонина, но не его исходным уровнем. Такие данные могут

свидетельствовать о роли правой островковой коры в регуляции функционирования автономной нервной системы, а ее избыточная симпатическая активация вследствие дисфункции может приводить к повреждению миокарда. Еще в одном исследовании повышение активности симпатической нервной системы в случае повреждения островковой коры при инсульте было подтверждено с помощью определения уровня метанефринов в крови [35]. Данные проспективного исследования [36] свидетельствуют также и о повышенном риске сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, ИМ, стенокардия, сердечная недостаточность) после инсульта/транзиторной ишемической атаки в случае попадания в зону поражения левой островковой коры среди лиц, не имевших ИБС. В исследовании Abboud H, et al. (2006) в течение 5 лет проводилось наблюдение за пациентами после перенесенного инсульта [37]. Поражение правой островковой коры повышало как риск смерти от всех причин в течение двух лет (отношение рисков 2,11; 95% ДИ: 1,27-3,52), так и сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 2,00; 95% ДИ: 1,00-3,93), с поправкой на пол, возраст, наличие ССЗ в анамнезе.

Несмотря на имеющиеся научные данные, факт наличия поражения островковой коры не учитывается врачами-кардиологами, в т.ч. при оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с инсультом в анамнезе. Важно отметить, что данный отдел ГМ повреждается у трети пациентов, перенесших полушарный инфаркт мозга [38] поскольку находится в бассейне средней мозговой артерии.

Кардиомиопатия такоцубо. В рамках рассмотрения кардиологической патологии при нарушении функционирования оси мозг-сердце следует упомянуть кардиомиопатию такоцубо, хорошо известную специалистам кардиологического профиля. Одним из предлагаемых механизмов развития заболевания является нарушение автономной регуляции в ответ на стрессорное воздействие, сопровождающееся избыточной секрецией катехоламинов [39]. В исследовании с проведением функциональной магнитно-резонансной томографии, у 54 пациентов с данной патологией выявлено снижение функциональной коннективности ключевых структур, интегрирующих контроль над лимбической и автономной нервной регуляцией (включая миндалевидное тело, гиппокамп, островковую кору, поясную извилину). Известно, что кардиомиопатия такоцубо может быть осложнением субарахноидального кровоизлияния [40], более того имеются данные о связи поражения именно островковой коры с развитием данного состояния после инсульта [41].

Интероцептивное восприятие работы сердца

Определение interoцепции. Интероцепция — восприятие сигналов, связанных с гомеостазом

организма. Данное направление физиологии было заложено выдающимся советским ученым Владимиром Николаевичем Черниговским еще в первой половине XXв. В последнее десятилетие научный интерес к этой проблеме возрос. В 2019г сообществом NIH Blueprint for Neuroscience Research была проведена научная сессия, целиком посвященная interoцепции и ее роли в развитии заболеваний нервной системы. А совсем недавно, в 2021г, специальный выпуск одного из наиболее авторитетных журналов в области нейронаук, "Trends in Neurosciences", был посвящен теме interoцепции.

С середины прошлого века прочно укоренилось мнение, что interoцепция влияет не только на восприятие работы внутренних органов, но и на эмоциональное состояние человека [42]. Вместе с тем, современные данные указывают и на обратное влияние эмоционального состояния и особенностей восприятия на ощущение работы внутренних органов и на их функционирование [43]. Более того, результаты исследований показывают, что пациенты с рядом психических расстройств (панические атаки, нарушение пищевого поведения, депрессия, генерализованное тревожное расстройство) демонстрируют нарушение точности interoцептивного восприятия, при этом чаще других проводилась оценка именно сердечной interoцепции [44].

В контексте кардиологии наибольшее внимание в исследованиях уделяется interoцепции сердечных сокращений (кардиоцепции, от англ. "cardioception"). Это явление исследуется как в нормальной физиологии для изучения того, как здоровые люди ощущают свое сердцебиение, так и при патологии, когда пациенты предъявляют жалобы на ощущение "перебоев" в работе сердца, "слишком сильного" сокращения, дискомфорта, давления и болей в грудной клетке.

Оценка кардиоцепции. *Субъективные методы оценки кардиоцепции.* Для оценки того, в какой степени человек ощущает свои сердечные сокращения, чаще всего используют задания, требующие субъективного самоотчета. В тесте с подсчетом числа сердечных сокращений (heartbeat counting task) участник исследования считает свои сердечные сокращения за заданный период времени и сообщает исследователю их число. В других модификациях теста испытуемый либо нажимает на кнопку в момент ощущения сокращения сердца [45], либо выбирает, какая серия звуковых сигналов синхронна его сердечному ритму. При этом сигнал каждой серии подается с различной задержкой от R-пика ЭКГ, регистрируемой у испытуемого во время проведения теста [46]. Недавно был предложен вариант теста, когда в соответствии с собственными ощущениями испытуемый настраивает периодичность сигналов на смартфоне таким образом, чтобы они

стали синхронными ударам сердца [47]. При этом на результат тестов с подсчетом сердечных сокращений может влиять индекс массы тела, положение тела во время проведения теста, функциональное состояние (покой/физическая нагрузка).

Субъективные методы оценки кардиоцепции могут сопровождаться артефактами. Во-первых, ответ может основываться не на реальном ощущении собственных сердечных сокращений, а на знании своей обычной частоты сердечных сокращений. Во-вторых, можно зарегистрировать импульсы не от интерорецепторов, а от рецепторов другой модальности. Например, человек может ощущать пульсацию сосудов в пальцах, если палец прислонен к предмету, или при помощи экстракардиальных рецепторов в случае опоры спиной о спинку стула, что может завышать чувствительность у отдельных испытуемых. Чтобы избежать артефактов, во время проведения этих тестов даются определенные инструкции. Учитывая вышеизложенные ограничения субъективных тестов, особый интерес представляет объективная оценка интероцепции.

Объективная оценка кардиоцепции. Отражением обработки корой ГМ афферентной информации о сердечных сокращениях являются вызванные сердечные потенциалы (ВСП), регистрируемые при параллельной записи электроэнцефалографии и ЭКГ [48]. Эти потенциалы не являются артефактом ЭКГ при регистрации поверхностной электроэнцефалографии, что доказано интракраниальной регистрацией электрической активности мозга.

В качестве источника ВСП описаны передняя поясная извилина, островковая кора, префронтальная кора и вторичная соматосенсорная кора. Активация островковой и вторичной соматосенсорной коры была подтверждена при функциональной магнитно-резонансной томографии на фоне выполнения теста с подсчетом числа сердечных сокращений [49].

ВСП рассматривают как метод объективной оценки интероцепции, результаты применения которого ассоциированы с результатами субъективных тестов [50].

Роль интероцепции в формировании кардиологических жалоб. В ряде случаев в клинической практике сталкиваются с ситуацией наличия жалоб на нарушения работы внутренних органов, в то время как объективное обследование не выявляет структурного субстрата, позволяющего объяснить природу этих жалоб. Например, нередко встречаются пациенты, которые отмечают ощущения перебоев в работе сердца, учащенное сердцебиение и предъявляют ряд других жалоб кардиологического профиля при отсутствии объективных признаков заболевания. Так, при сплошном обследовании пациентов, которые обращались в многопрофильную больницу по поводу ощущения усиленного

сердцебиения как основной жалобы, в 31% случаев причина жалоб определялась как психиатрическая (паническое расстройство, генерализованное расстройство и др.). В этом исследовании были выявлены предикторы наличия жалоб на дискомфортное ощущение сердцебиения при отсутствии кардиологической патологии: женский пол, паническое расстройство, низкая точность в тесте с подсчетом числа сердечных сокращений, ощущение нарушений сердцебиения во время проведения теста с подсчетом сердечных сокращений, высокая частота сердечных сокращений, низкий уровень физической активности, высокая частота панических атак (на уровне тенденции), выраженный страх телесных ощущений и симптомы депрессии. В связи с этим авторы предлагают ввести скрининг на паническое расстройство и тест с подсчетом сердечных сокращений в рутинное обследование пациентов с жалобами на сердцебиения [51].

Зачастую развитие симптоматики при отсутствии верифицированной патологии на основании клинико-инструментальных методов обследования объясняют стрессом и патологическим эмоциональным фоном. В целом, комплекс естественных физиологических изменений на фоне стресса принято связывать с активацией автономной нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Вместе с тем было показано, что стресс, как и эмоциональный фон в целом, оказывает влияние на центральную обработку внешних стимулов и физиологических процессов, происходящих в организме. Результаты целого ряда работ [52-55] представляют доказательства обработки соматосенсорной информации и эмоций одними и теми же структурами нервной системы, которые на уровне коры ГМ представлены орбитофронтальной, островковой и поясной зонами. Именно эти участки коры ГМ вместе с соматосенсорной корой принято ассоциировать с феноменом интероцепции. Исследование интероцепции у пациентов с психической патологией, реализующейся, в основном, соматическими симптомами, показали изменения в центральной обработке при сравнении со здоровыми добровольцами. Подобные изменения были зафиксированы у пациентов с соматоформным расстройством [56], нарушением пищевого поведения [57], паническим расстройством, генерализованным тревожным расстройством [58]. Таким образом, можно предположить наличие связи между изменениями интероцептивной обработки и восприятием работы внутренних органов, а также жалобами, которые пациент формулирует на приеме у врача. Предполагается, что наличие жалоб на нарушения в работе сердечно-сосудистой системы в отсутствие объективных признаков патологии также могут быть связаны с нарушением интероцепции. В связи с изменением базового нейрофи-

зиологического профиля пациента во время обработки ГМ стимулов, поступающих от сердца, происходит амплификация сигнала и, таким образом, нормальная работа органа воспринимается как патологическое нарушение.

В литературе также встречаются указания на связь между нарушением interoцепции и алекситимией [59]. Алекситимия — это характеристика, связанная со снижением способности распознавать свои эмоции и трудностями в их описании. Есть данные, подтверждающие, что при алекситимии чаще возникают ошибочные интерпретации телесных ощущений, например, пациент может воспринимать физический дискомфорт, связанный с эмоциональным напряжением и тревогой, как признаки сердечной патологии. В отечественной литературе такие состояния описаны в рамках кардионевроза [60] и маскированных депрессий, когда психическая патология пациентом воспринимается через совокупность симптомов общесоматического и неспецифического профиля [61].

Отдельный клинический интерес представляет ситуация, когда пациент со значимой патологией внутренних органов длительное время не обращается за медицинской помощью, поскольку не ощущает симптомов заболевания. В психиатрии описан феномен сегментарной деперсонализации: дефицита телесного самосознания, сопровождающегося снижением чувствительности к боли и другим проявлениям нарушений функции внутренних органов [62]. Людям с проявлениями сегментарной деперсонализации свойственен низкий уровень тревоги о здоровье, как следствие, нарушение приема терапии и рекомендаций врача, и в целом нереалистично позитивная оценка своего соматического статуса. Среди пациентов кардиолога встречаются и те, кто не ощущает перебоев в работе сердца и других нарушений гемодинамики, в подобных случаях перенесенная ишемия миокарда или серьезные нарушения ритма могут быть случайной находкой во время профилактического обследования. В статьях по кардиологии можно встретить упоминание бессимптомной аритмии [63], среди ФР развития (в т.ч. дисциркуляторные изменения, возраст, метаболический синдром). Вместе с тем, отсутствие жалоб на патологию при наличии верифицированного клинического диагноза отчасти может объясняться и изменениями центральной обработки сигналов, поступающих от сердца — нарушениями interoцепции.

Исследование interoцепции у пациентов кардиологического профиля

В исследовании Barsky A, et al. (1993) [46] изучалось, как связана interoцепция сердечной деятельности с наличием жалоб на учащенное, неритмичное сердцебиение. В исследование было включено 145 пациентов, направленных на проведение

суточного мониторирования ЭКГ в связи с жалобами на ощущение сердцебиения, и 70 здоровых добровольцев.interoцепция сердечной деятельности оценивалась с помощью одной из модификаций теста с определением сердечных сокращений (выбор серии звуковых сигналов, которые подаются с различной задержкой от зубца R ЭКГ, регистрируемой у испытуемого в момент проведения теста). По результатам этого теста 20,7% пациентов с жалобами на сердцебиение и только 4,7% испытуемых из группы контроля продемонстрировали высокий уровень interoцепции сердца. По мнению авторов исследования, данные результаты можно объяснить с двух позиций. С одной стороны, исходно более высокий уровень interoцепции может быть причиной того, что человек почувствует сердцебиение и обратится к врачу. С другой стороны, когда человек однажды обратился к врачу по поводу какого-то симптома, то в последующем у него возрастает interoцепция, иначе говоря, пациент уже начинает внимательнее мониторировать внутренние ощущения, как следствие, возрастает уровень interoцепции.

В другое исследование, посвященное изучению особенностей interoцепции у пациентов с жалобами на сердцебиения [64], были включены 193 пациента, которые на основании кардиологического обследования были распределены на следующие группы: 1) пациенты с аритмией (ФП/наджелудочковой тахикардией), 2) пациенты с экстрасистолией и 3) пациенты, предъявляющие жалобы на сердцебиения во время синусового ритма. В качестве контроля выступала группа лиц без жалоб на сердцебиения и без тревожных расстройств. Для оценки interoцепции проводился тест с подсчетом числа сердечных сокращений. У пациентов с аритмией точность выполнения данного теста была выше, чем у пациентов с синусовым ритмом (ОШ 5,4, $p < 0,01$) и группы контроля (ОШ 3,6, $p < 0,05$).

Исследования с применением объективного метода оценки interoцепции сердца (ВСП) у пациентов с кардиологической патологией к настоящему времени практически отсутствуют. О развитии дефицита interoцепции вследствие нарушения именно афферентного потока к ГМ может свидетельствовать исследование Yoris A, et al. (2018), в котором авторы продемонстрировали, что у пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии нарушается interoцепция по сравнению со здоровыми добровольцами — у пациентов была снижена модуляция амплитуды ВСП по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов было исключено наличие нейрокогнитивных нарушений, атрофии ГМ, изменений со стороны белого вещества, а также отсутствовали различия по сравнению с группой контроля в показателях морфометрии и функциональной коннективности (по данным магнитно-резонансной томографии ГМ) [45].

В недавно опубликованном исследовании [65] было показано, что амплитуда ВСП в группе пациентов с персистирующей формой ФП (n=56) снижена по сравнению с группой контроля (n=56), сопоставимой по возрасту, полу, индексу массы тела. Интересно, что различия в амплитуде сохранялись после поправки на параметры сердечной деятельности (ударный объем, АД, продолжительность RR-интервала), а также после исключения из анализа пациентов с сопутствующими ССЗ (сердечная недостаточность, ИМ и операция коронарного шунтирования в анамнезе). В пользу того, что данное снижение амплитуды не связано с физиологическим шумом, который присутствует при регистрации электроэнцефалографии у пациентов с ФП, или нарушением работы ГМ, что также может происходить на фоне длительной ФП, а отражает особенности взаимодействия ГМ и сердца, свидетельствует тот факт, что наиболее выраженное снижение амплитуды соответствовало электродам, являющимися проекциями правой островковой коры, которая связана с процессами interoцепции и генерацией ВСП. В качестве возможного объяснения данного феномена авторы рассматривают снижение чувствительности барорефлекса, которое описано у пациентов с ФП. Барорецепторы, в свою очередь, наиболее вероятно задействованы в передаче информации от сердца к мозгу и генерации вызванных сердечных потенциалов. Новые исследования в данной области в будущем, возможно, смогут объяснить причину бессимптомной ФП, которая имеет особую клиническую значимость, поскольку такие пациенты не обращаются за медицинской помощью и, соответственно, не получают антикоагулянтной терапии.

Значение оси мозг-сердце в клинической практике

Изучение оси мозг-сердце уже нашло практическое значение в клинической медицине.

В последнее десятилетие все чаще применяют стимуляцию различных отделов нервной системы, нейромодуляцию, для лечения нарушений ритма сердца. Используют как инвазивные (например, торакальная эпидуральная анестезия и блокада звездчатого ганглия) [66, 67], так и неинвазивные методы [68].

Применение нейромодуляции, особенно неинвазивной, для лечения нарушений ритма сердца представляется перспективным, учитывая, что среди пациентов с экстрасистолией нередко встречаются лица молодого возраста, вынужденные длительно принимать симптоматическое лечение. На данный момент при длительном использовании нейромодуляции изучена в основном периферическая стимуляция блуждающего нерва. Есть данные об эффективности инвазивной стимуляции блуждающего нерва при сердечной недостаточности [69], для профилактики ФП и воспаления в послеоперационном периоде [70]. Неинвазивная стиму-

ляция блуждающего нерва была эффективна при пароксизмальной ФП [71]. Опубликованы сообщения о случаях эффективности блокады звездчатого ганглия при "электрическом шторме" [66] и желудочковых аритмиях при кардиогенном шоке после ИМ [67]. Также проведено исследование стимуляции барорецепторов, где она была эффективна при резистентной артериальной гипертензии [72].

Кроме того, существует группа расстройств, при которых нарушение interoцепции является центральной проблемой — соматоформные расстройства по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) (расстройства с соматическими симптомами по МКБ 11 пересмотра). Применение нейромодуляции при данных расстройствах могло бы быть перспективным, однако систематический обзор [73] показывает, что нейромодуляция в основном применяется для лечения двигательных функциональных расстройств, а не соматоформных расстройств с преобладанием interoцептивных симптомов. Перспективным представляется выявить объективные показатели нарушений interoцепции при соматоформных расстройствах, чтобы повысить надежность диагностики и облегчить маршрутизацию пациентов с кардиологическими жалобами без выявляемой патологии сердца к психиатру.

С учетом связи поражения определенных отделов ГМ (например, островковой коры) с повышенным риском развития ССЗ представляется перспективным проведение исследований, которые бы позволили разработать шкалы сердечно-сосудистого риска, учитывающие данные особенности. Такие шкалы могли бы улучшить диагностические и терапевтические подходы у лиц, первично имеющих неврологическую патологию. При этом уже сейчас после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения рекомендовано проведение суточного монтирования ЭКГ и эхокардиографии в острый период и через 4-6 нед. после события.

Shah A, et al. (2021) [1] рассматривают развитие парадигмы превентивной поведенческой кардиологии с акцентом на оценку функционирования автономной нервной системы. При выявлении лиц с ее неадекватной избыточной активацией, в т.ч. на стрессовый фактор, а также наличием сопутствующей психиатрической патологии (например, депрессии) применение различных терапевтических вмешательств (поведенческих, с использованием биологической обратной связи, нейромодулирующих подходов) для их коррекции позволило бы предупредить развитие ряда ССЗ.

Заключение

Таким образом, нейрокардиология представляет междисциплинарную область знаний, фундаментальные и клинические исследования в кото-

рой позволят разработать новые терапевтические и профилактические подходы для пациентов кардиологического профиля.

Отношения и деятельность. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507.

Литература/References

- Shah A, Wittbrodt M, Bremner J, et al. Cardiovascular pathophysiology from the cardioneural perspective and its clinical applications. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(3):172-7. doi:10.1016/j.TCM.2021.03.001.
- Ardell JL, Armour JA. Neurocardiology: Structure-Based function. *Compr Physiol.* 2016;6(4):1635-53. doi:10.1002/cphy.c150046.
- Critchley HD, Harrison NA. Visceral Influences on Brain and Behavior. *Neuron.* 2013;77(4):624-38. doi:10.1016/j.neuron.2013.02.008.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420(6917):853-9. doi:10.1038/NATURE01321.
- van der Wall EE. The brain-heart connection; a round trip. *Netherlands Hear J.* 2011;19(6):269-70. doi:10.1007/s12471-011-0161-x.
- Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1365-72. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHT462.
- Olafiranye O, Jean-Louis G, Zizi F, et al. Anxiety and cardiovascular risk: Review of Epidemiological and Clinical Evidence. *Mind Brain.* 2011;2(1):32-7.
- Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals. *Am Heart J.* 1947;33(6):796-806. doi:10.1016/0002-8703(47)90025-2.
- Greenhoot JH, Reichenbach DD. Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological, and physiological correlation. *J Neurosurg.* 1969;30(5):521-31. doi:10.3171/jns.1969.30.5.0521.
- Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke.* 1984;15(6):990-3. doi:10.1161/01.STR.15.6.990.
- Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol.* 2000;57(12):1685-8. doi:10.1001/archneur.57.12.1685.
- Engel GL. Sudden and rapid death during psychological stress. Folklore or folk wisdom? *Ann Intern Med.* 1971;74(5):771-82. doi:10.7326/0003-4819-74-5-771.
- Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med.* 1996;334(7):413-9. doi:10.1056/NEJM199602153340701.
- Peters RW, McQuillan S, Resnick SK, et al. Increased Monday incidence of life-threatening ventricular arrhythmias. Experience with a third-generation implantable defibrillator. *Circulation.* 1996;94(6):1346-9. doi:10.1161/01.CIR.94.6.1346.
- Lampert R, Shusterman V, Burg MM, et al. Effects of psychologic stress on repolarization and relationship to autonomic and hemodynamic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(4):372-7. doi:10.1046/J.1540-8167.2005.40580.X.
- DeSilva RA, Verrier RL, Lown B. The effects of psychological stress and vagal stimulation with morphine on vulnerability to ventricular fibrillation (VF) in the conscious dog. *Am Heart J.* 1978;95(2):197-203. doi:10.1016/0002-8703(78)90463-5.
- Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):953-62. doi:10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
- Child N, Hanson B, Bishop M, et al. Effect of mental challenge induced by movie clips on action potential duration in normal human subjects independent of heart rate. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7(3):518-23. doi:10.1161/CIRCEP.113.000909.
- Toivonen L, Helenius K, Viitasalo M. Electrocardiographic repolarization during stress from awakening on alarm call. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):774-9. doi:10.1016/S0735-1097(97)00222-2.
- Taggart P, Batchvarov VN, Sutton P, et al. Repolarization changes induced by mental stress in normal subjects and patients with coronary artery disease: Effect of nitroglycerine. *Psychosom Med.* 2009;71(1):23-9. doi:10.1097/PSY.0b013e31818a1d56.
- Verrier RL, Hagestad EL, Lown B. Delayed myocardial ischemia induced by anger. *Circulation.* 1987;75(1):249-54. doi:10.1161/01.CIR.75.1.249.
- Skinner JE, Reed JC. Blockade of frontocortical-brain stem pathway prevents ventricular fibrillation of ischemic heart. *Am J Physiol.* 1981;240(2). doi:10.1152/AJPHEART.1981.240.2.H156.
- Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, et al. Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res.* 1990;66(2):259-70. doi:10.1161/01.RES.66.2.259.
- Bremner JD, Campanella C, Khan Z, et al. Brain Correlates of Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. *Psychosom Med.* 2018;80(6):515. doi:10.1097/PSY.0000000000000597.
- Moazzami K, Wittbrodt MT, Lima BB, et al. Higher Activation of the Rostromedial Prefrontal Cortex During Mental Stress Predicts Major Cardiovascular Disease Events in Individuals With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2020;142(5):455-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044442.
- Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet.* 2017;389(10071):834-45. doi:10.1016/S0140-6736(16)31714-7.
- Terian RA, Davtyan KV, Serdyuk SE, et al. Electrocardiographic presentation at ictal and postictal periods of epileptic seizure. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(7):92-102. (In Russ.) Терян Р.А., Давтян К.В., Сердюк С.Е., Драпкина О.М. Электрокардиографические изменения в иктальный и постиктальный периоды эпилептического приступа. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(7):92-102. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-92-102.
- Surges R, Taggart P, Sander JW, et al. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia.* 2010;51(5):738-44. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02571.x.
- Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord.* 2018;33(3):372. doi:10.1002/MDS.27344.
- Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: A new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens.* 2010;4(4):174-82. doi:10.1016/j.jash.2010.05.001.
- Oppenheimer S, Gelb A, Girvin J, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992;42(9):1727-32. doi:10.1212/WNL.42.9.1727.
- Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, et al. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mecha-

- nism of sudden death? *Brain Res.* 1991;550(1):115-21. doi:10.1016/0006-8993(91)90412-o.
33. Christensen H, Boysen G, Christensen AF, et al. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(2):269-71. doi:10.1136/JNPN.2004.037531.
 34. Krause T, Werner K, Fiebach J, et al. Stroke in right dorsal anterior insular cortex is related to myocardial injury. *Ann Neurol.* 2017;81(4):502-11. doi:10.1002/ANA.24906.
 35. Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, et al. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport.* 2004;15(2):357-61. doi:10.1097/00001756-200402090-00029.
 36. Laowattana S, Zeger SL, Lima JAC, et al. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology.* 2006;66(4):477-83. doi:10.1212/01.wnl.0000202684.29640.60.
 37. Abboud H, Berroir S, Labreuche J, et al. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Ann Neurol.* 2006;59(4):691-9. doi:10.1002/ANA.20806.
 38. Pasquini M, Laurent C, Kroumova M, et al. Insular infarcts and electrocardiographic changes at admission: results of the PRognostic of Insular Cerebral infarctS Study (PRINCESS). *J Neurol.* 2006;253(5):618-24. doi:10.1007/S00415-006-0070-X.
 39. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local Release of Catecholamines From the Hearts of Patients With Tako-Tsubo-Like Left Ventricular Dysfunction. *Circ J.* 2008;72(1):106-8. doi:10.1253/CIRCJ.72.106.
 40. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005;112(21):3314-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239.
 41. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2008;64(5):547-54. doi:10.1002/ANA.21459.
 42. Craig AD. Human feelings: Why are some more aware than others? *Trends Cogn Sci.* 2004;8(6):239-41. doi:10.1016/j.tics.2004.04.004.
 43. Chen WG, Schloesser D, Arensdorf AM, et al. The Emerging Science of Interoception: Sensing, Integrating, Interpreting, and Regulating Signals within the Self. *Trends Neurosci.* 2021;44(1):3-16. doi:10.1016/j.tins.2020.10.007.
 44. Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG, et al. Interoception and Mental Health: A Roadmap. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2018;3(6):501-13. doi:10.1016/j.bpsc.2017.12.004.
 45. Yoris A, Abrevaya S, Esteves S, et al. Multilevel convergence of interoceptive impairments in hypertension: New evidence of disrupted body-brain interactions. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(4):1563-81. doi:10.1002/hbm.23933.
 46. Barsky A, Cleary P, Brener J, et al. The perception of cardiac activity in medical outpatients. *Cardiology.* 1993;83(5-6):304-15. doi:10.1159/000175986.
 47. Plans D, Ponzio S, Morelli D, et al. Measuring interoception: The phase adjustment task. *Biol Psychol.* 2021;165:108171. doi:10.1016/J.BIOPSYCHO.2021.108171.
 48. Park HD, Blanke O. Heartbeat-evoked cortical responses: Underlying mechanisms, functional roles, and methodological considerations. *Neuroimage.* 2019;197:502-11. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.04.081.
 49. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, et al. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci.* 2004;7(2):189-95. doi:10.1038/NN1176.
 50. Pollatos O, Kirsch W, Schandry R. Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: A dipole source localization study. *Hum Brain Mapp.* 2005;26(1):54-64. doi:10.1002/hbm.20121.
 51. Weber BE, Kapoor WN. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. *Am J Med.* 1996;100(2):138-48. doi:10.1016/S0002-9343(97)89451-X.
 52. Kragel PA, LaBar KS. Somatosensory Representations Link the Perception of Emotional Expressions and Sensory Experience. *eNeuro.* 2016;3(2):169-77. doi:10.1523/ENEURO.0090-15.2016.
 53. Fanghella M, Gaigg SB, Candidi M, et al. Somatosensory Evoked Potentials Reveal Reduced Embodiment of Emotions in Autism. *J Neurosci.* 2022;42(11):2298-312. doi:10.1523/JNEUROSCI.0706-21.2022.
 54. Zamariola G, Frost N, Van Oost A, et al. Relationship between interoception and emotion regulation: New evidence from mixed methods. *J Affect Disord.* 2019;246:480-5. doi:10.1016/J.JAD.2018.12.101.
 55. Pinna T, Edwards DJ. A Systematic Review of Associations Between Interoception, Vagal Tone, and Emotional Regulation: Potential Applications for Mental Health, Wellbeing, Psychological Flexibility, and Chronic Conditions. *Front Psychol.* 2020;11:1792. doi:10.3389/FPSYG.2020.01792/BIBTEX.
 56. Sugawara A, Terasawa Y, Katsunuma R, et al. Effects of interoceptive training on decision making, anxiety, and somatic symptoms. *Biopsychosoc Med.* 2020;14(1):1-8. doi:10.1186/S13030-020-00179-7/TABLES/1.
 57. Khalsa SS, Berner LA, Anderson LM. Gastrointestinal Interoception in Eating Disorders: Charting a New Path. *Curr Psychiatry Rep.* 2022;24(1):47. doi:10.1007/S11920-022-01318-3.
 58. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct.* 2010;214(5):451. doi:10.1007/S00429-010-0258-9.
 59. Scarpazza C, Zangrossi A, Huang YC, et al. Disentangling interoceptive abilities in alexithymia. *Psychol Res.* 2021;86(3):844-57. doi:10.1007/S00426-021-01538-X.
 60. Matyushenko EN. Cardiac neurosis: modern state of the problem (review of foreign literature). Part 2. *Mental Disorders in General Medicine.* 2018;1:19-30. (In Russ.) Матюшенко Е. Н. Кардионевроз: современное состояние проблемы (обзор иностранной литературы). Часть 2. Психические расстройства в общей медицине. 2018;1:19-30.
 61. Smulevich AB. Depression as a general medical problem: clinical and therapy issues. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya.* 2006;3:4-10. (In Russ.) Смуглевич А. Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;3:4-10.
 62. Ternovaya ES, Volel BA, Syrkina EA, et al. Personality disorders and cardiovascular disease (on model of cardioperonified syndromes). *Sechenovskij vestnik.* 2014;2(16):42-8. (In Russ.) Терновая Е. С., Волель Б. А., Сыркина Е. А. и др. Расстройства личности и сердечно-сосудистые заболевания (на модели кардиоперсонифицированных синдромов). Сеченовский вестник. 2014;2(16):42-8.
 63. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* 2017;40(6):413-18. doi:10.1002/CLC.22667.
 64. Ehlers A, Mayou RA, Springs DC, et al. Psychological and perceptual factors associated with arrhythmias and benign palpitations. *Psychosom Med.* 2000;62(5):693-702. doi:10.1097/00006842-200009000-00014.
 65. Kumral D, Al E, Cesnaite E, et al. Attenuation of the Heartbeat-Evoked Potential in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(10):1219-30. doi:10.1016/J.JACEP.2022.06.019.

66. Patel RA, Priore DL, Szeto WY, et al. Left Stellate Ganglion Blockade for the Management of Drug-Resistant Electrical Storm. *Pain Med.* 2011;12(8):1196-8. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01167.x.
67. Loyalka P, Hariharan R, Gholkar G, et al. Left stellate ganglion block for continuous ventricular arrhythmias during percutaneous left ventricular assist device support. *Texas Hear Inst J.* 2011;38(4):409-11.
68. Jiang Y, Po SS, Amil F, et al. Non-invasive Low-level Tragus Stimulation in Cardiovascular Diseases. *Arrhythmia Electro-physiol Rev.* 2020;9(1):40-6. doi:10.15420/aer.2020.01.
69. De Ferrari GM. Vagal stimulation in heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(3):310-20. doi:10.1007/S12265-014-9540-1.
70. Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag B, et al. Low-Level Vagus Nerve Stimulation Suppresses Post-Operative Atrial Fibrillation and Inflammation: A Randomized Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(9):929-38. doi:10.1016/j.jacep.2017.02.019.
71. Stavrakis S, Stoner J, Humphrey M, et al. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(3):282-91. doi:10.1016/J.JACEP.2019.11.008.
72. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertens.* 2009;54(3):530-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134023.
73. Oriuwa C, Mollica A, Feinstein A, et al. Neuromodulation for the treatment of functional neurological disorder and somatic symptom disorder: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(3):280-90. doi:10.1136/JNNP-2021-327025.