

Влияние эндотелиального воспаления на депрессию у пациентов с церебральной микроангиопатией: проспективное исследование

Воробьева О.В., Пилипович А.А., Фатеева В.В.

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО

«Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Эпидемиологические исследования демонстрируют сильную связь между депрессией и церебральной микроангиопатией (ЦМА), ассоциированной с артериальной гипертензией (АГ) и церебральным атеросклерозом, однако патогенетические механизмы, обуславливающие эту связь, исследованы не в полной мере.

Цель исследования — оценка взаимосвязи между уровнем периферических маркеров эндотелиального воспаления и уровнем депрессии у пациентов с ЦМА.

Пациенты и методы. У 262 пациентов с ЦМА проводили оценку уровня периферических маркеров эндотелиального воспаления методом иммуноферментного анализа, оценку выраженности депрессии — по шкале HADS. У всех пациентов осуществлялась коррекция антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии. Наблюдение за пациентами продолжалось 3 мес с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей.

Результаты и обсуждение. При проведении сравнительного анализа в группе пациентов с клинически значимой депрессией ($n=146$) уровень С-реактивного белка (СРБ) составил 6,11 мг/л, моноцитарного хемоаттактического фактора-1 (MCP-1) — 2,02 нг/мл, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с субклинически значимой депрессией ($n=116$): СРБ — 2,03 мг/л, MCP-1 — 0,66 нг/мл ($p<0,05$). При проведении корреляционного анализа показано наличие прямой сильной статистически значимой линейной связи между выраженностью депрессии и уровнем СРБ (коэффициент корреляции $r=0,85$; $p<0,05$). Аналогичный статистически значимый показатель коэффициента корреляции выявлен между выраженностью депрессии и уровнем MCP-1 — обнаружена прямая сильная линейная зависимость ($r=0,8$; $p<0,05$). При оценке отношения шансов выявлено, что повышенные значения периферических маркеров эндотелиального воспаления связаны с клинически значимой депрессией. Применение препаратов, направленных на коррекцию основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, способствовало значимой нормализации уровней периферических маркеров воспаления ($p<0,05$), что сопровождалось редукцией депрессивной симптоматики у пациентов с ЦМА без использования специфической антидепрессивной терапии.

Заключение. Проведенное исследование выявило связь между измененными уровнями периферических маркеров воспаления и выраженностью депрессии у пациентов с ЦМА, ассоциированной с АГ и церебральным атеросклерозом. Нормализация значений периферических маркеров эндотелиального воспаления способствовала восстановлению эмоционального фона.

Ключевые слова: эндотелиальное воспаление; маркеры воспаления; депрессия; церебральная микроангиопатия.

Контакты: Виктория Вячеславовна Фатеева; v.v.fateeva@mail.ru

Для ссылки: Воробьева ОВ, Пилипович АА, Фатеева ВВ. Влияние эндотелиального воспаления на депрессию у пациентов с церебральной микроангиопатией: проспективное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):32–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-32-37

Impact of endothelial inflammation on depression in patients with cerebral microangiopathy: a prospective study

Vorobyeva O.V., Pilipovich A.A., Fateeva V.V.

Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Epidemiological studies demonstrate a strong relationship between depression and cerebral microangiopathy (CM) associated with arterial hypertension (AH) and cerebral atherosclerosis, but the pathogenetic mechanisms underlying this relationship are not fully understood.

Objective: to evaluate the relationship between the level of peripheral markers of endothelial inflammation and depression severity in patients with CM.

Patients and methods. The level of peripheral markers of endothelial inflammation was assessed by enzyme immunoassay, and the severity of depression was assessed using the HADS scale in 262 patients with CM. All patients had correction of hypotensive, antiplatelet, anticoagulant, lipid-lowering, hypoglycemic therapy. Observation of the patients lasted 3 months with an assessment of the follow-up clinical and laboratory parameters.

Results and discussion. Comparative analysis shown that in the group of patients with clinically significant depression ($n=146$) C-reactive protein (CRP) level was 6.11 mg/l, monocyte chemoattractant factor-1 (MCP-1) — 2.02 ng/ml, which differed significantly from the group

of patients with subclinical depression ($n=116$): CRP — 2.03 mg/l, MCP-1 — 0.66 ng/ml ($p<0.05$). Correlation analysis showed a direct strong significant linear relationship between the depression severity and the level of CRP (correlation coefficient $r=0.85$, $p<0.05$). A similar significant correlation was found between the depression severity and the MCP-1 level — a direct strong linear relationship ($r=0.8$, $p<0.05$). The odds ratio assessment revealed that increased peripheral markers of endothelial inflammation are associated with clinically significant depression. The use of drugs aimed at correcting the main cardiovascular risk factors contributed to a significant normalization of the levels of peripheral markers of inflammation ($p<0.05$), accompanied by a reduction in depressive symptoms in patients with CM without the use of specific antidepressant therapy.

Conclusion. The study revealed a relationship between altered levels of peripheral markers of inflammation and the severity of depression in patients with CM associated with hypertension and cerebral atherosclerosis. The normalization of the peripheral markers of endothelial inflammation contributed to the restoration of the emotional background.

Keywords: endothelial inflammation; inflammatory markers; depression; cerebral microangiopathy.

Contact: Victoria Vyacheslavovna Fateeva; v.v.fateeva@mail.ru

For reference: Vorobyeva OV, Pilipovich AA, Fateeva VV. Impact of endothelial inflammation on depression in patients with cerebral microangiopathy: a prospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):32–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-32-37

Депрессия и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются ведущими проблемами современного здравоохранения [1]. В мире депрессивными расстройствами страдает от 4,4 до 20% населения. Это около 350 млн человек, страдающих депрессией, в основном женщины и пожилые люди [2, 3].

Всемирная организация здравоохранения рассматривает депрессию и церебральный атеросклероз в качестве основных причин инвалидности и прогнозирует, что к 2030 г. депрессия выйдет на первое место [4, 5].

Рассмотрение основных патогенетических механизмов, связывающих расстройства настроения с ЦВЗ, свидетельствует о том, что внутренние связи между указанными заболеваниями освещены не в полной мере. Большинство исследований носят эпидемиологический характер и сводятся к изучению их процентной представленности, обсуждению тактики лечения и в меньшей степени затрагивают общие патогенетические механизмы и взаимное влияние болезней друг на друга.

Ассоциация сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, возраст, с эмоциональными нарушениями доказана [6, 7], однако исследований, подтверждающих связь между провоспалительной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и депрессией, не достаточно.

Цель исследования — оценка взаимосвязи между уровнем периферических маркеров эндотелиального воспаления и уровнем депрессии у пациентов с церебральной микроангиопатией (ЦМА), ассоциированной с АГ и церебральным атеросклерозом.

Пациенты и методы. В исследование было включено 262 пациента в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст — $54,2 \pm 7,0$ года) с ЦМА и депрессией. Среди пациентов было 110 (42,1%) мужчин (средний возраст — $50,8 \pm 6,3$ года) и 152 (57,9%) женщины (средний возраст — $57,4 \pm 8,1$ года); 198 (75,6%) пациентов страдали АГ I степени, 64 (24,4%) — АГ II степени; у 152 (58%) был выявлен СД 2-го типа, у 169 (64,5%) — повышенный индекс массы тела (ИМТ; >30 кг/м² — ожирение).

Выраженность депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) составила $12,84 \pm 5,67$ балла.

Общая социодемографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Исходная выборка пациентов ($n=262$) была разделена на две группы: группу с клинически значимой депрессией (≥ 11 баллов по HADS; $n=146$) и группу с субклинической депрессией (8–10 баллов по HADS; $n=116$).

На момент включения в исследование статистически значимых различий между группами по социодемографическим характеристикам выявлено не было.

Критерии включения: средний возраст (от 45 до 59 лет), наличие диагноза ЦМА, наличие клинически и субклинически выраженной депрессии. Диагноз ЦМА устанавливался на основании:

1) клинических признаков поражения головного мозга разной степени выраженности:

— легкие/умеренные когнитивные нарушения (≥ 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса и < 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций — МоСА),

Таблица 1. Общая социодемографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов ($n=262$)

Table 1. General socio-demographic and clinical characteristics of the examined patients ($n=262$)

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	$54,2 \pm 7$
Пол, %:	
мужчины	42,1
женщины	57,9
ИМТ, %:	
>30 кг/м ²	64,5
≤ 30 кг/м ²	35,5
Сопутствующая патология, %:	
АГ I/II степени	75,6/24,4
СД 2-го типа	58,0
Средний балл депрессии по HADS	$12,84 \pm 5,67$

- неврологические проявления и симптомы (легкие нарушения походки, постуральная неустойчивость, псевдобульбарные симптомы, сфинктерная дисфункция);

2) МРТ-признаков морфологических изменений головного мозга, связанных с патологией мелких церебральных артерий (в соответствии с критериями STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE) [8]:

- гиперинтенсивность белого вещества,
- лакунарные инфаркты,
- церебральные микрокровоизлияния,
- расширенные периваскулярные пространства,
- вторичная церебральная атрофия;

3) наличия сосудистого заболевания (АГ, атеросклероз церебральных сосудов), подтвержденного данными ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы.

Критерии не включения: наличие острых или хронических воспалительных заболеваний на момент включения пациента в исследование; тяжелая сопутствующая патология, которая может препятствовать участию пациента в исследовании; наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма или потребления наркотиков; наличие заболеваний, приводящих к деменции; наличие ЦМА вследствие других самостоятельных причин (генетических, воспалительных, системных, токсических), применение специфической антидепрессивной терапии.

Методом иммуноферментного анализа были определены уровни периферических маркеров эндотелиального воспаления: С-реактивный белок (СРБ) и моноцитарный хемоаттактический фактор-1 (МСР-1). Референсные значения биомаркеров воспаления, представленные в наборах реагентов, были следующие: СРБ — до 1 мг/л; МСР-1 — 0,228–0,475 нг/мл.

Всем пациентам при необходимости проводилась индивидуальная коррекция антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии.

Наблюдение за пациентами проводилось исходно и через 3 мес с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей.

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом при Сеченовском Университете (выписка из протокола заседания от 13.05.2017 №87).

Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2002, Statistica 10.0.

Результаты. При проведении сравнительного анализа выявлено, что в группе пациентов с клинически значимой депрессией ($n=146$) уровень СРБ составил 6,11 мг/л, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с субклинической депрессией ($n=116$) — 2,03 мг/л ($p<0,05$).

Уровень МСР-1 в группе пациентов с клинически значимой депрес-

сией ($n=146$) равнялся 2,02 нг/мл, тогда как в группе пациентов с субклинической депрессией ($n=116$) — 0,66 нг/мл ($p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа показано наличие прямой сильной статистически значимой линейной связи между выраженностью депрессии и уровнем СРБ (коэффициент корреляции $r=0,85$; $p<0,05$). Аналогичный статистически значимый показатель коэффициента корреляции выявлен между выраженностью депрессии и уровнем МСР-1 — обнаружена прямая сильная линейная зависимость ($r=0,8$; $p<0,05$).

При оценке отношения шансов (ОШ) выявлено, что повышенные значения периферических маркеров эндотелиального воспаления связаны с клинически значимой депрессией. Данные представлены в табл. 2. Определена ассоциация между воспалением и депрессией ($p<0,001$), которая сохранила значимость после корректировки на факторы риска развития ЦВЗ.

После индивидуальной коррекции антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии мы наблюдали статистически значимое изменение значений периферических маркеров воспаления до величин, близких к референсным: до коррекции среднее значение СРБ равнялось $9,25\pm 3,5$ мг/л, после коррекции оно составило $7,73\pm 3,12$ мг/л ($p<0,01$); до коррекции среднее значение МСР-1 было $2,81\pm 1,3$ нг/мл, после — стало $1,9\pm 1,2$ нг/мл ($p<0,01$).

В зависимости от индивидуальной динамики значений периферических маркеров воспаления все пациенты ($n=262$) были разделены на две группы: группу пациентов с индивидуальной позитивной динамикой значений маркеров эндотелиального воспаления (группа 1; $n=176$) и группу пациентов с индивидуальной негативной динамикой значений маркеров эндотелиального воспаления (группа 2; $n=45$). Критерием разделения выступил нормальный уровень маркеров. Значения периферических маркеров эндотелиального воспаления в группах до и после коррекции антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии представлены в табл. 3.

Нормализация значений периферических маркеров эндотелиального воспаления способствовала восстановлению психоэмоционального фона у пациентов (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что редукция воспаления сопровождалась уменьшением выра-

Таблица 2.

Ассоциация между периферическими маркерами эндотелиального воспаления и депрессией (скорректировано по возрасту, СД 2-го типа, ожирению)

Table 2.

Association between peripheral markers of endothelial inflammation and depression (adjusted for age, diabetes mellitus, obesity)

Маркер	ОШ ₁	95% ДИ	p	ОШ ₂	95% ДИ	p
СРБ	4,17	1,18–14,7	<0,001	1,5	1,3–1,8	<0,001
МСР-1	4,67	1,99–10,97	<0,001	1,67	0,63–2,86	<0,001

Примечание. ОШ₁ — без учета корректировки по возрасту, СД 2-го типа, ожирению; ОШ₂ — скорректировано по возрасту, СД 2-го типа, ожирению; ДИ — доверительный интервал.

женности депрессивных симптомов без использования специфической антидепрессивной терапии, что, в свою очередь, подтверждает связь между воспалением и депрессией.

Обсуждение. Основной гипотезой при планировании настоящего исследования было предположение, что у пациентов среднего возраста с ЦМА наличие депрессии связано с измененными уровнями периферических маркеров воспаления. Действительно, пациенты с клинически значимой депрессией значимо чаще имели повышенные значения периферических маркеров, ассоциированных с эндотелиальным воспалением, и измененные уровни маркеров ЭД по сравнению с пациентами с субклинически значимой депрессией ($p < 0,05$).

При изучении корреляционных связей между выраженностью депрессии и повышенными значениями периферических маркеров воспаления, а также измененными уровнями маркеров ЭД обнаружена высокая степень корреляционной зависимости, которая не связана с возрастом, наличием ожирения, СД 2-го типа ($p < 0,001$).

Применение препаратов, действие которых направлено на коррекцию основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способствовало значимой нормализации уровней периферических маркеров воспаления ($p < 0,05$), что сопровождалось редукцией депрессивной симптоматики у пациентов с ЦМА. Следует отметить, что уровень депрессии снизился без применения специфической антидепрессивной терапии.

Проведенное исследование выявило связь между измененными уровнями периферических маркеров воспаления и выраженностью депрессии среди пациентов с ЦМА

на фоне АГ и церебрального атеросклероза. Медикаментозная терапия ЭД способствовала нормализации эмоционального фона у данной категории пациентов без использования специфической антидепрессивной терапии.

Воспаление может рассматриваться в качестве причинного фактора для развития депрессии, что связано с повреждением сосудистой сети головного мозга. Повреждение эндотелия стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, которые играют ведущую роль в отложении липидов в артериальной стенке, пролиферации и миграции гладких миоцитов в интиму сосудов, вызывают тромбообразование с последующей окклюзией сосудов [9, 10].

В качестве возможного механизма для ассоциации периферических маркеров воспаления с депрессией рассматривают вовлечение микроглии, которая способна использовать провоспалительные цитокины как катализаторы для деградации триптофана. Разрушение триптофана способно вызвать депрессивную симптоматику за счет уменьшения прекурсора для синтеза серотонина [11].

СРБ – белок острой фазы воспаления, который активируется провоспалительными цитокинами [12]. СРБ обычно изучается в контексте сосудистой медицины, однако его повышенные уровни являются фактором риска развития атеросклероза и ССЗ. Поэтому связь между СРБ и ССЗ выходит за рамки области кардиологии. В последние десятилетия СРБ оказался в центре психиатрических исследований, особенно в области депрессии. Было показано, что пациенты с депрессией демонстрируют значительно более высокие уровни СРБ по сравнению с пациентами контрольной группы [13].

М.К. Wium-Andersen и соавт. [14] продемонстрировали связь между уровнем СРБ и психологическим стрессом у 73 131 жителя Копенгагена. После корректировки на возраст, пол, курение, физическую активность и хронические соматические болезни отмечено, что повышенные уровни СРБ коррелировали с депрессией. Наличие связи между СРБ и депрессией обуславливает появление вопросов о потенциальных сердечно-сосудистых рисках для пациентов с депрессивными симптомами и о фармакологических вмешательствах, направленных на восстановление нейрогормональных систем как части комплексной стратегии лечения депрессии.

В метаанализе, выполненном М.В. Howren и соавт. [15], обобщены данные исследований воспалительных маркеров в сочетании с депрессией с учетом ИМТ пациентов. Исследователи сделали заключение о том, что существуют ассоциации между высокими значениями СРБ и депрессией после корректировки на ИМТ. Это предполагает, что связь между СРБ и депрессивным расстройством не зависит от ИМТ. В нашем

Таблица 3. Динамика индивидуальных уровней периферических маркеров эндотелиального воспаления (СРБ, МСР-1) до и после коррекции антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии

Table 3. Changes in individual levels of peripheral markers of endothelial inflammation (CRP, MCP-1) before and after correction of hypotensive, antiplatelet, anticoagulant, hypolipidemic and hypoglycemic therapy

Маркеры	До коррекции		После коррекции	
	группа 1 (n=176)	группа 2 (n=45)	группа 1 (n=176)	группа 2 (n=45)
СРБ	4,2	4,1	3,4*	4,3*
МСР-1	1,3	1,5	0,3*	1,6*

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p < 0,05$ между группами до и после лечения.

Таблица 4. Динамика выраженности депрессии до и после коррекции антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии

Table 4. Changes in depression severity before and after correction of hypotensive, antiplatelet, anticoagulant, lipid-lowering and hypoglycemic therapy

Показатель	До коррекции		После коррекции	
	группа 1 (n=176)	группа 2 (n=45)	группа 1 (n=176)	группа 2 (n=45)
Уровень депрессии	13,7±6,8	12,85±6,3	8,12±4,1*	11,6±5,7

исследовании были получены сходные результаты: выявлена ассоциация между уровнем СРБ и депрессией — ОШ 4,17 (95% ДИ 1,18–14,7; $p < 0,001$), которая сохранялась с учетом корректировки на ожирение, а также возраст, СД 2-го типа — ОШ 1,5 (95% ДИ 1,3–1,8; $p < 0,001$). Эти факты демонстрируют независимый характер взаимовлияний между активностью воспалительных процессов и уровнем депрессии.

Несмотря на это, предложено много гипотез относительно связи повышенных значений СРБ и депрессии, с различными ковариатами, способными повлиять на данные отношения: от ИМТ и общего физического здоровья до типа депрессии, что делает вероятным предположение о многофакторной и двунаправленной зависимости между депрессией и воспалением [3].

N. Frasure-Smith и соавт. [12] продемонстрировали результаты исследования ассоциации уровня СРБ и депрессии, которые имеют значение в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Научная литература изобилует данными о значительных и устойчивых подъемах уровня СРБ у пациентов с депрессией, которые способны или не способны нормализоваться после ремиссии симптомов, что указывает на сохраняющуюся возможность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий даже после выздоровления от депрессии [16].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования, на основании которых E. Setiawan и соавт. [17] сделали заключение, что депрессия вызывает воспаление. Исследователями были получены первые неэкспериментальные доказательства того, что при депрессивных расстройствах в нарушении функционирования клеток головного мозга, помимо нейронов, важную роль играют глиальные клетки, а именно — микроглия. Однако, несмотря на сделанные E. Setiawan и соавт. выводы, однозначно заключить, что депрессивные расстройства являются триггером воспаления, сложно. Возможно, стресс и другие факторы риска приводят к депрессивным расстройствам, которые влияют на активацию микроглии, а изменение ее структуры, в свою оче-

редь, повышает уровень депрессии, т. е., возможно, речь идет о континууме. Полученные в настоящем исследовании данные о редукции уровня депрессии ($p < 0,05$) на фоне снижения воспалительной активности эндотелия с помощью терапии, не обладающей антидепрессивным эффектом, также позволяют предполагать двусторонние связи между воспалением и депрессией.

ЭД — сосудистый фенотип, предрасполагающий к атероматозу, атеросклерозу; таким образом, она может служить предиктором сердечно-сосудистых событий [18].

ЭД может приводить к иммунологическим изменениям, включая активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов в области сосудистого повреждения. Присоединение моноцитов и лимфоцитов к эндотелиальным клеткам связано с активацией молекул клеточной адгезии (например, MCP-1) [19]. Хроническое воспаление слабой степени признано предиктором инфаркта миокарда и ишемического инсульта. ЭД является «критическим промежуточным фенотипом» в отношениях между слабым воспалением и ССЗ. Ее можно рассматривать как «промежуточный фенотип» при депрессии на основании наличия хронического воспаления слабой степени у многих пациентов с депрессивной симптоматикой [20]. Депрессия может действовать как хронический стрессор, который способствует развитию ЭД благодаря нарушению клеточной адгезии, гиперкоагуляции тромбоцитов. Депрессия связана с более высокими уровнями MCP-1, Р-селектина и др. Некоторые исследователи рассматривают ЭД в качестве биомаркера артериального атероматоза, который может оказаться признаком депрессии [21].

Заключение. Проведенное исследование выявило связь между измененными уровнями периферических маркеров воспаления и выраженностью депрессии у пациентов с ЦМА, ассоциированной с АГ и церебральным атеросклерозом. Нормализация значений периферических маркеров эндотелиального воспаления способствовала восстановлению эмоционального фона. ЭД является решающим фактором в двусторонней связи между депрессией, хроническим воспалением и ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization, Depression, Fact Sheet, 2017 (updated May 2019). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- Sassarini DJ. Depression in midlife women. *Maturitas*. 2016 Dec;94:149-54. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.09.004. Epub 2016 Sep 16.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033. Epub 2009 Dec 16.
- Yu RH, Ho SC, Lam CW, et al. Psychological factors and subclinical atherosclerosis in postmenopausal Chinese women in Hong Kong. *Maturitas*. 2010 Oct;67(2):186-91. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.06.014. Epub 2010 Jul 17.
- Chrysoshoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*. 2018 Mar;109:1-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.001. Epub 2017 Dec 6.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146,538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(23):2763-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehl338. Epub 2006 Nov 2.
- Kyrou I, Kollia N, Panagiotakos D, et al; ATTICA Study Investigators. Association of depression and anxiety status with 10-year cardiovascular disease incidence among apparently healthy Greek adults: the ATTICA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jan;24(2):145-52. doi: 10.1177/2047487316670918. Epub 2016 Sep 27.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Apr;22(4):370-9. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00134-7
- Maes M. Cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 1994 Oct 1;36(7):498-9. doi: 10.1016/0006-3223(94)90652-1

11. Jokela M, Virtanen M, Batty GD, Kivimäki M. Inflammation and specific symptoms of depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jan;73(1):87-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1977
12. Frasure-Smith N, Lesperance F, Irwin MR. Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;62(4):302-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.029. Epub 2007 Jan 8.
13. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C. Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a prospective analysis. *Biol Psychiatry*. 2012 Jan 1;71(1):15-21. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.023. Epub 2011 Nov 1.
14. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 Individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013 Feb;70(2):176-84. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.102
15. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-6, and IL-1: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009 Feb;71(2):171-86. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b. Epub 2009 Feb 2.
16. Hamer M, Batty GD, Marmot MG. Anti-depressant medication use and C-reactive protein: results from two population-based studies. *Brain Behav Immun*. 2011 Jan;25(1):168-73. doi: 10.1016/j.bbi.2010.09.013. Epub 2010 Sep 21.
17. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015 Mar;72(3):268-75. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427
18. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
19. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2054-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED
20. Rybakowski JK, Wykretowicz A, Heymann-Szlachcinska A, Wysocki H. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2006 Oct 15;60(8):889-91. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.025. Epub 2006 May 30.
21. Broadley AJ, Korszun A, Jones CJ, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*. 2002 Nov;88(5):521-3. doi: 10.1136/heart.88.5.521

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.10.2021/23.11.2021/29.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Пилипович А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7416-9050>

Фатеева В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9935-3962>