Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №4, с. 7-11
https://doi.org/10.17116/jnevro20211210417

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 4, pp. 7-11
https://doi.org/10.17116/jnevro20211210417

Связь маркеров эндотелиальной дисфункции с выраженностью депрессии у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией

© О.В. ВОРОБЬЕВА, В.В. ФАТЕЕВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить, как соотносятся уровни периферических маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции с выраженностью депрессии у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией.

Материал и методы. В обсервационном исследовании у амбулаторных пациентов (n=262, 42,1% мужчин, 57,9% женщин, средний возраст 54,2±7 лет) оценивали выраженность депрессивных расстройств с помощью Госпитальной шкалы депрессии. Уровни периферических маркеров эндотелиального воспаления (С-реактивный белок (СРБ), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1)) и эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, активность эндотелиальной NO-синтазы, фактор роста эндотелия сосудов, количество десквамированных эндотелиоцитов, белок S100, фактор фон Виллебранда, фибриноген) определяли иммуноферментным методом. Исходная выборка пациентов разделена на две группы с клинической (n=146) и субклинической (n=116) депрессией. На основании показателей исследуемых биомаркеров эндотелиальной дисфункции проведен факторный анализ для расчета интегративного показателя эндотелиальной функции (ИПЭФ).

Результаты и заключение. Пациенты с клинически очерченной депрессией по сравнению с пациентами с субклинической депрессией имели повышенный уровень периферических маркеров воспаления (СРБ 6,11 против 2,03 мг/л; p<0,05; MCP-1 2,02 против 0,66 нг/мл; p<0,05). Тяжесть депрессии прямо коррелировала с уровнем периферических маркеров воспаления (СРБ, r=0,85, p<0,05; MCP-1, r=0,8, p<0,05 соответственно). Пациенты с клинически выраженной депрессией характеризовались меньшим ИПЭФ по сравнению с пациентами с субклинической депрессией (0,12±0,04 против 1,14±0,3 усл. ед. соответственно; p<0,05). Отношение шансов развития депрессии с учетом поправки на возраст, ожирение, сахарный диабет 2-го типа в зависимости от уровня периферических маркеров воспаления и ИПЭФ составило: СРБ OR 1,5; 95% ДИ (1,3—1,8), p<0,001; MCP-1 OR 1,67; 95% ДИ (0,63—2,85), p<0,001; ИПЭФ OR 1,21; 95% ДИ (1,19—1,35), p<0,001. Депрессия у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией, ассоциированной с артериальной гипертензией, формируется на фоне провоспалительной дисфункции эндотелия. Тяжесть депрессии зависит от степени дисфункции эндотелия. Ассоциация между степенью эндотелиальной дисфункции, провоспалительной активностью эндотелия и выраженностью депрессии относительно независима от возраста, ожирения, наличия сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: *депрессия, эндотелиальная дисфункция, маркеры воспаления, церебральная микроангиопатия.*

Информация об авторах:
Воробьева О.В. — https://orcid.org/0000-0001-5070-926X
Фатеева В.В. — https://orcid.org/0000-0001-9935-3962; e-mail: v.v.fateeva@mail.ru
Автор, ответственный за переписку: Фатеева Виктория Вячеславовна — e-mail: v.v.fateeva@mail.ru

Как цитировать:
Воробьева О.В., Фатеева В.В. Связь маркеров эндотелиальной дисфункции с выраженностью депрессии у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):7—11. https://doi.org/10.17116/jnevro20211210417

Association of markers of endothelial dysfunction with depression in middle-aged patients with cerebral microangiopathy

© O.V. VOROBIEVA, V.V. FATEEVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To assess the ratio of levels of peripheral markers of inflammation and biomarkers of endothelial dysfunction (ED) with the severity of depression in middle-aged patients with cerebral microangiopathy.

Material and methods. In an observational study of outpatients (n=262, 42.1% of men, 57.9% of women, average age 54.2±7 years), the severity of depressive disorders was assessed with HADS. Levels of peripheral markers of endothelial inflammation (C-reactive protein (CRP), monocytic chemoattractant protein-1 (MCP-1)) and ED biomarkers (endothelin-1, endothelial NO synthase, vascular endothelial growth factor, desquamated endotheliocytes, S100 protein, von Willebrand factor, fibrinogen) were determined by enzyme immunoassay. The initial sample of patients is divided into two groups: with clinical (n=146) and subclinical (n=116) depression. Based on the indicators of the ED biomarkers, a factor analysis was performed to calculate the integrative indicator of endothelial function (IIEF).

Results. Patients with clinically defined depression compared with patients with subclinical depression had an increased level of peripheral markers of inflammation (CRP 6.11 vs 2.03 mg/L; $p<0.05$; MCP-1 2.02 vs 0.66 ng/ml; $p<0.05$). The severity of depression was directly correlated with the level of peripheral markers of inflammation (CRP, $r=0.85$, $p<0.05$; MCP-1, $r=0.8$, $p<0.05$, respectively). Patients with clinically expressed depression were characterized by a lower IIEF compared with patients with subclinical depression (0.12±0.04 vs 1.14±0.3; $p<0.05$, respectively). Odds ratios adjusted for age, obesity, type 2 diabetes mellitus were as follows: 1.5; 95% CI (1.3—1.8), $p<0.001$ for CRP; 1.67; 95% CI (0.63—2.85), $p<0.001$ for MCP-1; 1.21; 95% CI (1.19—1.35), $p<0.001$ for IIEF.

Conclusion. Pro-inflammatory ED contributes to the development of depression in middle-aged patients with cerebral microangiopathy associated with arterial hypertension. The severity of depression depends on the degree of ED. The association between the degree of ED, the pro-inflammatory activity of the endothelium and the severity of depression is relatively independent of age, obesity, type 2 diabetes mellitus.

Keywords: *depression, endothelial dysfunction, markers of inflammation, cerebral microangiopathy.*

Information about the authors:
Vorobieva O.V. — https://orcid.org/0000-0001-5070-926X
Fateeva V.V. — https://orcid.org/0000-0001-9935-3962; e-mail: v.v.fateeva@mail.ru
Corresponding author: Fateeva V.V. — e-mail: v.v.fateeva@mail.ru

To cite this article:
Vorobieva OV, Fateeva VV. Association of markers of endothelial dysfunction with depression in middle-aged patients with cerebral microangiopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(4):7–11. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20211210417

Депрессивные расстройства и цереброваскулярные заболевания являются ведущими проблемами современного здравоохранения как в мире [1, 2], так и в Российской Федерации [3, 4]. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости, инвалидности, смертности.

Встречаемость аффективных нарушений среди пациентов с церебральной микроангиопатией достигает 25% [5], т.е. каждый четвертый пациент предъявляет жалобы на пониженный фон настроения. При этом у каждого второго пациента с депрессией диагностируются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз [6], что свидетельствует о высокой ассоциации возрастзависимых заболеваний сосудов головного мозга с эмоциональными расстройствами.

Анализ исследовательских работ, посвященных сочетанным расстройствам настроения и церебральной микроангиопатии, показывает, что внутренние связи между указанными заболеваниями освещены не в полной мере. Большинство исследований носит эпидемиологический характер, сводится к изучению их представленности в популяции, обсуждению тактики лечения [7, 8] и в меньшей степени затрагивает патогенетические механизмы и взаимное влияние этих болезней.

Ассоциация сосудистых факторов риска (АГ, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, возраст) с эмоциональными нарушениями доказана [9], однако исследований, подтверждающих связи между повреждением эндотелия, провоспалительной дисфункцией эндотелия и депрессией, недостаточно.

Эндотелий, синтезируя различные биологически активные вещества, участвует в поддержании сосудистого тонуса, регулирует процессы воспаления, ангиогенеза, проявляет про- и антикоагулянтную активности [10, 11], однако остается неясным, какие именно функции эндотелия могут способствовать формированию нарушений настроения.

Цель исследования — оценить, как соотносятся уровни периферических маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) с выраженностью депрессивных расстройств у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией.

Материал и методы

В исследование были включены 262 пациента в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст 54,2±7 лет) с депрессией и симптомами церебральной микроангиопатии, из них 110 (42,1%) мужчин (средний возраст 50,8±5,3 года) и 152 (57,9%) женщины (средний возраст 53,4±6,1 года). 198 (75,6%) пациентов имели АГ I ст., 64 (24,4%) — АГ II ст. 152 (58%) пациента страдали СД 2-го типа, у 169 (64,5%) был повышенный индекс массы тела (>30 кг/м^2) — ожирение.

Критерии включения: средний возраст (от 45 до 59 лет), наличие диагноза церебральная микроангиопатия, наличие депрессии клинического и субклинического уровней.

Диагноз церебральной микроангиопатии устанавливался на основании:

1) клинических признаков поражения головного мозга разной степени выраженности:
- легкие/умеренные когнитивные нарушения (25 и более баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и менее 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA));
- 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) [12]:
- 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.

Все пациенты имели депрессию (⩾8 баллов по Госпитальной шкале депрессии (HADS)). Исходная выборка пациентов (n=262) была разделена на две группы: с клиниче-

ски выраженной депрессией (⩾11 баллов по шкале HADS) (*n*=146) и с субклинически выраженной депрессией (8—10 баллов по шкале HADS) (*n*=116). На момент включения в исследование статистически значимых различий между группами по социо-демографическим характеристикам не выявлено.

Критерии невключения: прием препаратов, способных повлиять на функции эндотелия, за 1 мес до включения пациента в исследование; 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 потребление наркотиков; наличие заболеваний, приводящих к деменции; наличие церебральной микроангиопатии вследствие других самостоятельных причин (генетических, воспалительных, системных, токсических).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) были определены уровни периферических маркеров эндотелиального воспаления (С-реактивный белок (СРБ), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (МСР-1)) и биомаркеров ЭД (эндотелин-1, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ), белок S100, фактор фон Виллебранда, фибриноген) в плазме крови.

Референсные значения биомаркеров ЭД следующие: СРБ до 1 мг/л; МСР-1 — 0,288—0,475 нг/мл; эндотелин-1 — 0,3—0,5 нг/мл; eNOS<450 пг/мл; ФРЭС — 101—409 пг/мл; белок S100 — 29—56,5 мкг/л; количество ДЭ — 2—4 клетки/100 мкл; фактор фон Виллебранда <4 усл.ед.; фибриноген — 2—4 г/л.

Для оценки возможного участия маркеров функции эндотелия в развитии депрессии у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией был произведен расчет интегративного показателя эндотелиальной функции (ИПЭФ). С помощью факторного анализа были выделены наиболее значимые маркеры функции эндотелия (переменные), участвующие в формировании данного показателя. В качестве переменных использовались следующие лабораторные показатели: СРБ, МСР-1, эндотелин-1, ФРЭС, фибриноген, фактор фон Виллебранда, белок S100, уровень ДЭ, активность eNOS. Выбранные переменные оказались пригодными для проведения факторного анализа (согласно коэффициенту Кайзера—Мейера—Олкина, критерию Бартлетта).

Для определения числа факторов для построения факторной модели использовались одновременно два метода: метод «собственных чисел» и критерий «каменистой осыпи», согласно которым для построения факторной модели нужен один фактор (однофакторная модель).

Дальнейший расчет ИПЭФ проводился по формуле у каждого пациента:

$$\text{Интегративный показатель ЭД}=\sum_n W_N K_N,$$

где *N* — номер переменной, соответствующей определенному лабораторному маркеру ЭД; *n* — количество переменных; W — Factor Score Coefficients для соответствующей переменной; K — значение соответствующего лабораторного показателя ЭД.

Внутри обследованной популяции пациентов (*n*=262) был проведен сравнительный анализ средних значений ИПЭФ в группах пациентов:

1) с нормальными значениями биомаркеров ЭД с церебральной микроангиопатией без СД 2-го типа (*n*=41);

2) с измененными значениями биомаркеров ЭД с церебральной микроангиопатией без СД 2-го типа (*n*=95);

3) с измененными значениями биомаркеров ЭД с церебральной микроангиопатией и СД 2-го типа (*n*=126).

Для оценки влияния сосудистых факторов риска на ИПЭФ в исследование была включена группа пациентов с перенесенным ишемическим инсультом давностью от 3 до 6 мес (*n*=25). Данные обследования этой группы пациентов использовались исключительно для сравнительного анализа ИПЭФ и не включались в основной анализ настоящего исследования.

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, выписка из протокола заседания №87 от 13 мая 2017 г. Все включенные в исследование больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2002, Statistica v.10.

Результаты

Анализ матрицы факторных нагрузок после вращения **(табл. 1)** позволил определить связь маркеров функции эндотелия (переменных) с полученным в ходе анализа одним фактором.

Матрица факторных нагрузок после вращения переменных с одним фактором показала сильную прямую ассоциацию с уровнем эндотелина-1 (коэффициент, определяющий взаимосвязь переменной с выделенным фактором, составляет 0,942), СРБ (0,901), МСР-1 (0,895), количеством ДЭ (0,877) и фибриногеном (0,724). Вклад этих «переменных» оказался приблизительно одинаковым **(табл. 2)**.

Таким образом, значения таких показателей, как эндотелин-1 (переменная 3), СРБ (переменная 1), МСР-1 (переменная 2), количество ДЭ (переменная 8) и фибриноген (переменная 5), статистически значимо сформировали суммарно один действующий фактор — ИПЭФ.

У пациентов из общей популяции, у которых значения биомаркеров ЭД были в пределах референсных значений, ИПЭФ составил 1,32±0,38 усл.ед., что было принято за условную возрастную норму. В группе пациентов с церебральной микроангиопатией без СД 2-го типа (*n*=95) ИПЭФ — 0,28±0,17 усл.ед., в группе пациентов с церебральной микроангиопатией с СД 2-го типа (*n*=126) — 0,15±0,07 усл.ед. Больные, которые ранее перенесли ише-

Таблица 1. **Матрица факторных нагрузок после вращения**
Table 1. **Factor load matrix after rotation**

Переменные	Медиаторы эндотелия	Коэффициент, определяющий связь переменных с выделенным фактором
3	Эндотелин-1	0,942
1	СРБ	0,901
2	МСР-1	0,895
8	Количество ДЭ	0,877
5	Фибриноген	0,724
4	ФРЭС	0,456
7	Белок S100	0,227
6	Фактор фон Виллебранда	0,215
9	eNOS	0,158

Таблица 2. **Вклад переменных (эндотелин-1, СРБ, MCP-1, количество ДЭ, фибриноген)**

Table 2. **Contribution of variables (endothelin-1, CRP, MCP-1, DE, fibrinogen)**

Переменные	Медиаторы эндотелия	Factor Score Coefficients
3	Эндотелин-1	0,253
1	СРБ	–0,364
2	MCP-1	–0,344
8	Количество ДЭ	–0,472
5	Фибриноген	0,23

мический инсульт давностью от 3 до 6 мес (n=25), имели отрицательное значение ИПЭФ: –0,8±0,02 усл.ед.

Таким образом, значения ИПЭФ отличаются в зависимости от выраженности факторов сосудистого риска: более высокие значения соответствуют меньшей степени сосудистого риска (например, как у пациентов с церебральной микроангиопатией без СД 2-го типа), более низкие или отрицательные значения — более высокому сосудистому риску (например, как у пациентов с церебральной микроангиопатией и СД 2-го типа или инсультом).

При проведении сравнительного анализа в группе пациентов с клинически выраженной депрессией (n=146) уровень СРБ достиг 6,11 мг/л, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с субклинически выраженной депрессией (n=116) — 2,03 мг/л (p<0,05). Уровень MCP-1 в группе пациентов с клинически выраженной депрессией (n=146) равнялся 2,02 нг/мл, в группе с субклинически выраженной депрессией (n=116) — 0,66 нг/мл (p<0,05). У пациентов с клинически выраженной депрессией по сравнению с пациентами с субклинически выраженной депрессией выявлено достоверно более низкое значение ИПЭФ (0,12±0,04 против 1,14±0,3 усл.ед. соответственно, p<0,05).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая сильная статистически значимая линейная связь между выраженностью депрессии и уровнями СРБ (r=0,85, p<0,05) и MCP-1 (r=0,8, p<0,05). Установлена обратная сильная статистически значимая корреляционная связь между ИПЭФ и выраженностью депрессии (r= –0,83; p<0,05).

Определена достоверная ассоциация между воспалением и депрессией — СРБ OR 4,17; 95% ДИ (1,18—14,7), p<0,001; MCP-1 OR 4,67; 95% ДИ (1,99—10,97), p<0,001, которая сохранила значимость после поправки на возраст, СД 2-го типа, ожирение — СРБ OR 1,5; 95% ДИ (1,3—1,8), p<0,001; MCP-1 OR 1,67; 95% ДИ (0,63—2,86), p<0,001.

При расчете ОШ было выявлено, что ИПЭФ достоверно связан с клинически значимой депрессией — OR 1,36; 95% ДИ (1,23—1,45), p<0,001. При нивелировании влияния таких факторов, как возраст, СД 2-го типа и ожирение, статистическая значимость связи между ИПЭФ и депрессией сохранялась — OR 1,21; 95% ДИ (1,19—1,35), p<0,001.

Обсуждение

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что воспаление и нарушение эндотелиальной функции связаны с депрессивным расстройством у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией, относительно независимо от сосудистых факторов риска таких как возраст, индекс массы тела, наличие СД 2-го типа. Эти данные позволяют предполагать, что депрессивные симптомы опосредованы в значительной степени ЭД и могут развиваться у пациентов даже без значимых сосудистых факторов риска. Маркеры воспаления могут отражать ключевые патофизиологические механизмы развития депрессивных симптомов, ассоциированных с церебральной микроангипатией у лиц среднего возраста. Провоспалительные цитокины через кинурениновый путь приводят к дефициту серотонина и мелатонина, что может поддерживать и углублять расстройства депрессивного спектра, ассоциированные с поражением церебральных сосудов мелкого калибра [13—15].

Показанные в настоящем исследовании однонаправленные взаимосвязи между уровнем выраженности депрессии и степенью изменения ИПЭФ, рассчитанного на основании значений периферических биомаркеров функции эндотелия, а также уровнем маркеров воспаления свидетельствуют о сложном гомеостатическом дисбалансе, лежащем в основе биологических механизмов формирования депрессии, ассоциированной с церебральной микроангиопатией у лиц среднего возраста. Воспаление тесно связано с ЭД [16, 17], поэтому вклад этих факторов в формирование депрессии практически равнозначен. В свою очередь, депрессия, по-видимому, также негативно влияет на ЭД, предвестника атеросклероза и атеротромбоза. Двусторонние связи между депрессией и ЭД, в частности, демонстрируют отдельные публикации [18, 19], свидетельствующие, что регресс симптомов депрессии на фоне терапии антидепрессантами сопровождается позитивной динамикой уровня маркеров ЭД.

Полученные в настоящем исследовании факты свидетельствуют, что ЭД в будущем может стать потенциальной мишенью для лечения и профилактики депрессии у лиц среднего возраста с церебральной микроангиопатией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu Q, He H, Yang J, et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020;126:134–140. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002
2. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. World Health Organization; 2017 May 17. Accessed May 2, 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)
3. Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у больных хронической ишемией мозга. *Consillium Medicum*. 2013;15(9):40–44. Bogolepova AN. Depressive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Consillium Medicum*. 2013;15(9):40–44. (In Russ.).
4. Захаров В.В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(31):4–11. Zakharov VV. Depression under cerebrovascular diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;(31):4–11. (In Russ.).

5. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «Компас»). *Consillium Medicum*. 2004;6(2):154–158.
Vorob'eva OV. Clinical features of depression in general medical practice (according to the results of the Compass program). *Consillium Medicum*. 2004;6(2):154–158. (In Russ.).

6. Воробьева О.В. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):47–51.
Vorob'eva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: the results of the Russian multicenter naturalistic study «Resonance». *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry / Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(9):47–51. (In Russ.).

7. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;(2):9–13.
Voznesenskaya TG. Depression in cerebrovascular diseases. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2009;(2):9–13. (In Russ.).

8. Вознесенская Т.Г. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Медицинский совет*. 2012;(4):12–16.
Voznesenskaya TG. Depression in cerebrovascular disease. *Medical advice*. 2012;(4):12–16. (In Russ.).

9. Jani BD, Cavanagh J, Barry S, et al. Association between cardiovascular risk factors and concurrent depressive symptoms in cardiometabolic disease: a cross-sectional study. *Lancet*. 2014;384:S40.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62166-8

10. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):108–114.
https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813

11. Muxel S, Fasola F, Radmacher MC, et al. Endothelial functions: Translating theory into clinical application. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;45(2–4):109–115.
https://doi.org/10.3233/CH-2010-1288

12. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:822–838.
https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8

13. Kim YK, Jeon SW. Neuroinflammation and the Immune-Kynurenine Pathway in Anxiety Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(5):574–582.
https://doi.org/10.2174/1570159X15666170913110426

14. Oxenkrug G. Serotonin-kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Current Drug Targets*. 2013;14(5):514–521.
https://doi.org/10.2174/1389450111314050002

15. Myint AM. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS J*. 2012;279(8):1375–1385.
https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08551.x

16. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):11324–11349.
https://doi.org/10.3390/ijms150711324

17. Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:7092151.
https://doi.org/10.1155/2019/7092151

18. Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Navarro V, et al. Endothelial damage in major depression patients is modulated by SSRI treatment, as demonstrated by circulating biomarkers and an in vitro cell model. *Translational psychiatry*. 2016;6(9):e886.
https://doi.org/10.1038/tp.2016.156

19. Kheirabadi GR, Toghani F, Kousha M, et al. Is there any association of anxiety-depressive symptoms with vascular endothelial function or systemic inflammation? *J Res Med Sci*. 2018;18(11):979–983.

Поступила 26.06.2020
Received 26.06.2020
Принята к печати 15.07.2020
Accepted 15.07.2020